



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

*Rada Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością, pod warunkiem wprowadzenia proponowanego instrumentu podziału ryzyka.*

**Uzasadnienie**

*Dane kliniczne dotyczące skuteczności łącznego stosowania dutasterydu i tamsulosyny w porównaniu z terapią skojarzoną finasterydem z tamsulosyną są ograniczone. Rada docenia jednak proponowany instrument podziału ryzyka, co sprawia, że stosowanie leku staje się efektywne kosztowo z punktu widzenia płatnika publicznego.*

**Przedmiot wniosku**

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

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



## **Problem zdrowotny**

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

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

Łagodny przerost gruczołu krokowego jest chorobą progresywną, obciążoną wzrastającym odsetkiem powikłań. 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. W związku z tym, głównym celem leczenia BPH jest złagodzenie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjentów oraz opóźnienie progresji choroby (zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności zabiegu chirurgicznego).

## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Duodart, kaps. 30, 0,5 mg + 0,4 mg, kod EAN: 5909990793464

Dutasteryd hamuje obydwa typy izoenzymów (1 i 2) 5- $\alpha$ -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  $\alpha$ 1a i  $\alpha$ 1d mięśniówki gładkiej podścieliska gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego. Leki mają komplementarny mechanizm działania, zwiększają przepływ cewkowy i zmniejszają ryzyko ostrego zatrzymania moczu.

Lek został zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) 22.06.2010r.

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

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

## **Alternatywne technologie medyczne**

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

## **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy 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 finasterydem w połączeniu z tamsulozyną oraz tamsulozyną i dutasterydem stosowanymi w monoterapii. W związku z uznaniem terapii skojarzonej za najbardziej odpowiedni komparator, poszukiwano badań porównujących politerapie.

W wyniku systematycznego przeglądu literatury, przeprowadzonego na potrzeby analizy weryfikacyjnej, odnaleziono jedno badanie (Mohanty 2006) porównujące dwie różne terapie skojarzone. Mając na uwadze liczne ograniczenia badania (2 punkty w skali Jadad), można stwierdzić, iż leczenie za pomocą duta sterydu 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 w 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 duta sterydu z efektywnością finasterydu. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną stosowania duta sterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W charakterystyce produktu leczniczego Duodart®, na podstawie wyników z przeprowadzonego badania biorównoważności, nie podano działań niepożądanych dla produktu Duodart, lecz wymieniono działania niepożądane wymienione w badaniu CombAT, w którym jednocześnie, raz na dobę podawano duta steryd (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, impotencję, zmniejszone libido, zaburzenia wytrysku nasienia, zaburzenia piersi – w tym powiększenie i/lub tkliwość piersi.

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

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

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

W żadnej z odnalezionych analiz ekonomicznych, 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 stanowi terapię dominującą.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy [redacted]

Nie odnaleziono błędów w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy. [redacted]

## Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do preparatu złożonego, zawierającego alfabloker 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 zmniejszono maksymalnego przepływu cewkowego.

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

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

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

### Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Rafał Suwiński

### Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych 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", sierpień 2013r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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