

**Syldosyna (Urorec®)
w leczeniu
objawów łagodnego rozrostu gruczołu
krokowego**

Analiza kliniczna



Warszawa
grudzień 2015

Autorzy raportu:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wkład pracy:

- [REDAKTOWANE] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, opracowanie raportu, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOWANE] opracowanie założeń analitycznych, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, weryfikacja poprawności danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOWANE] opracowanie założeń analitycznych, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDAKTOWANE]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Cytowanie:

[REDAKTOWANE] Sylodosyna (Urorec[®]) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2015.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sylodasyny (Urorec®, ██████████) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w porównaniu z tamsulosyną (główny komparator), doksazosyną (komparator alternatywny) oraz brakiem stosowania sylodasyny (stosowaniem placebo; na potrzeby analizy bezpieczeństwa).

Udział tamsulosyny w rynku blokerów receptora alfa-adrenergicznego jest dużo większy niż udział doksazosyny (58,26% vs 37,64%; dane NFZ). Uwzględniając chronologiczne dopuszczenie do obrotu doksazosyny i tamsulosyny oraz zbliżoną skuteczność leków, zgodnie z wytycznymi *European Association of Urology* i *American Urological Association*, jako główny komparator dla sylodasyny można uznać tamsulosynę, podczas gdy doksazosyna może stanowić komparator alternatywny (dodatkowy).

W analizie przyjęto również jako komparator brak aktywnego leczenia (stosowanie placebo), określając bezpieczeństwo sylodasyny.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (██████████) *Sylodasyna (Urorec®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2015*.

Metody

Analizę przygotowano na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 05.10.2015 r.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo sylodasyny oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Dodatkowo, w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono wyniki długofalowej obserwacji chorych biorących udział w badaniu randomizowanym.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 5 października 2015 r. zidentyfikowano 3 opublikowane pełnotekstowo randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sylodasyny w dawce 8 mg podawanej raz na dobę w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny w dawce 0,4 mg/d lub placebo (Chapple 2011, Pande

2014 i Marks 2009). Nie zidentyfikowano badań, w których bezpośrednio porównywano syldosynę z doksazosyną.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa przedstawiono wyniki przedłużonej obserwacji chorych po zakończeniu badania Marks 2009, podczas której wszyscy włączeni chorzy otrzymywali syldosynę w dawce 8 mg/d.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa syldosyny w dawce 8 mg podawanej raz na dobę w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny w dawce 0,4 mg/d, na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011 i Pande 2014) wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- o w badaniu Chapple 2011 wykazano, że stosowanie syldosyny i tamsulosyny w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem związane było ze zbliżoną zmianą wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej (-7,0 pkt vs -6,7 pkt, różnica: -0,3 pkt [95%CI: -1,0; 0,4]). Wyniki uzyskane w populacji *Per Protocol* były zbliżone (-7,0 pkt vs -6,7 pkt, różnica: -0,4 pkt [95%CI: -1,1; 0,4]);
- o w badaniu Pande 2014 zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach syldosyny i tamsulosyny (MD=-0,70 pkt [95%CI: -3,17; 1,77], p=ns);
- o w badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score* (poprawa wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* o co najmniej 25%) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=1,02 [95%CI: 0,92; 1,13], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,08], p=ns; NNT_{12tyg}=na);
- o w badaniu Pande 2014 odsetki chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* <8 pkt) na koniec badania były zbliżone w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=1,04 [95%CI: 0,65; 1,66], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,25; 0,29], p=ns; NNT_{12tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 zmiana wyniku podskali kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczącej przechowywania moczu (pytania 2, 4 i 7) od wartości początkowej była zbliżona w grupach syldosyny i tamsulosyny (-2,5 pkt vs -2,4 pkt; różnica: p=ns – brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
- o w badaniu Chapple 2011 obserwowano porównywalną zmianę wyniku podskali kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczącej opróżniania pęcherza (pytania 1, 3, 5 i 6) od wartości początkowej w grupach syldosyny i tamsulosyny (-4,5 pkt vs -4,2 pkt, różnica: p=ns – brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
- o w badaniu Chapple 2011 w subpopulacji chorych z nykturią na początku badania (oddawanie moczu co najmniej 2 razy w ciągu nocy na podstawie pytania 7 w kwestionariuszu *International Prostate Symptom Score*; n=764) zmniejszenie częstości oddawania moczu w nocy było zbliżone w grupach syldosyny i tamsulosyny (-0,9 pkt vs -0,8 pkt, p=0,314);
- o w badaniu Chapple 2011 w grupach syldosyny i tamsulosyny obserwowano zbliżone zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) na koniec

badania (3,77 ml/s vs 3,53 ml/s; różnica: $p=ns$ – brak podanych wartości liczbowych w publikacji);

- o w badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego Q_{max} (wzrost Q_{max} $\geq 30\%$) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach sylodasyny i tamsulosyny (RR=1,004 [95%CI: 0,86; 1,17], $p=ns$; RD=0,001 [95%CI: -0,07; 0,07], $p=ns$; NNT_{12 tyg.}=na);
 - o w badaniu Pande 2014 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach parametrów uroflowmetrycznych (maksymalny przepływ cewkowy, średni przepływ cewkowy, objętość mikcji, czas mikcji, czas przepływu, maksymalny czas przepływu) na początku i na końcu badania pomiędzy grupami sylodasyny i tamsulosyny;
 - o w badaniu Pande 2014 zarówno zmiana wielkości prostaty oceniana w badaniu ultrasonograficznym jak i zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji były porównywalne w grupach sylodasyny i tamsulosyny (odpowiednio: MD=-4,60 ml [95%CI: -17,26; 8,06], $p=ns$ oraz MD=41,90 ml [95%CI: -14,77; 98,57], $p=ns$);
 - o w badaniu Pande 2014 wykazano, że stosowanie sylodasyny związane było z istotnie statystycznie gorszą oceną funkcji seksualnych ocenianych przy pomocy 6-stopniowej skali (brak opisu skali w publikacji z badania) na koniec badania w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny (zmiana: 1,5 pkt vs 0 pkt, $p=0,039$);
 - o w badaniu Chapple 2011 zmiana jakości życia ocenianej na podstawie pytania B kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodasyny i tamsulosyny (-1,1 pkt vs -1,1 pkt, $p=ns$ – brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
 - o w badaniu Chapple 2011 pozytywna, neutralna i negatywna ocena jakości życia związanej z objawami ze strony układu moczowego (odpowiednio: 0-2, 3 i 4-6 pkt w pytaniu B kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*) na koniec badania występowały ze zbliżoną częstością w grupach sylodasyny i tamsulosyny (odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,84; 1,15], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], $p=ns$; NNT_{12 tyg.}=na; RR=0,84 [95%CI: 0,65; 1,08], $p=ns$; RD=-0,04 [95%CI: -0,10; 0,02], $p=ns$; NNT_{12 tyg.}=na oraz RR=1,17 [95%CI: 0,95; 1,45], $p=ns$; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], $p=ns$; NNT_{12 tyg.}=na).
- dla analizy bezpieczeństwa:
 - o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały ze zbliżoną częstością w grupach sylodasyny i tamsulosyny (RR=1,21 [95%CI: 0,99; 1,48], $p=ns$; RD=0,06 [95%CI: -0,002; 0,13], $p=ns$; NNH_{12 tyg.}=na);
 - o w badaniu Chapple 2011 wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach sylodasyny i tamsulosyny (RR=2,02 [95%CI: 0,61; 6,64], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], $p=ns$; NNH_{12 tyg.}=na);
 - o w badaniu Chapple 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy);
 - o w badaniu Chapple 2011 wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały ze zbliżoną częstością w grupach sylodasyny

- o i tamsulosyny (RR=2,02 [95%CI: 0,18; 22,14], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,01] p=ns; NNH_{12tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 zgon wystąpił u 2 chorych (brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy). Oba zgony zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem;
- o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że wytrysk wsteczny występował istotnie statystycznie częściej w grupie syldosyny niż w grupie tamsulosyny (RR=6,83 [95%CI: 3,37; 13,85], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,08; 0,16], p<0,00001; NNH_{12tyg}=8 [95%CI: 6; 11]);
- o w badaniu Chapple 2011 ból głowy występował częściej w grupie tamsulosyny, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,53 [95%CI: 0,26; 1,08], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; 0,002], p=ns; NNH_{12tyg}=na);
- o w badaniu Pande 2014 częstość występowania zawrotów głowy lub niedociśnienia ortostatycznego była większa w grupie tamsulosyny, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,73], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,24; 0,02], p=ns; NNH_{12tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 częstości występowania braku wytrysku powodującego przerwanie leczenia były porównywalne w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=5,04 [95%CI: 0,59; 42,93], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,002; 0,02], p=ns; NNH_{12tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach ciśnienia krwi i częstości akcji serca pomiędzy grupami syldosyny i tamsulosyny.

Ocena bezpieczeństwa syldosyny w dawce 8 mg podawanej raz na dobę w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu ze stosowaniem placebo, na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011 i Marks 2009) wykazała:

- dla analizy bezpieczeństwa:
 - o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała, że **zdarzenia niepożądane łącznie** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie syldosyny niż w grupie placebo (RR=1,48 [95%CI: 1,30; 1,69], p<0,00001; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,21], p<0,00001; NNH_{12tyg}=6 [95%CI: 4; 9]);
 - o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia** w grupie syldosyny niż w grupie placebo (RR=2,48 [95%CI: 1,35; 4,59], p=0,004; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,06], p=ns; NNH_{12tyg}=na);
 - o w badaniu Chapple 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy);
 - o w badaniu Marks 2009 wykazano zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie w grupach syldosyny i placebo (RR=0,84 [95%CI: 0,28; 2,48], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNH_{12tyg}=na);
 - o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupach syldosyny i placebo (RR=2,69 [95%CI: 0,30; 24,29], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,001; 0,01], p=ns; NNH_{12tyg}=na);

- o w badaniu Chapple 2011 zgony wystąpił u 2 chorych (brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy). Oba zgony zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem;
- o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że **wytrysk wsteczny** występował istotnie statystycznie częściej w grupie sylodasyny niż w grupie placebo (RR=24,70 [95%CI: 11,18; 54,55], $p < 0,00001$; RD=0,20 [95%CI: 0,05; 0,35], $p=0,008$; NNH_{12 tyg}=4 [95%CI: 2; 18]), natomiast częstość występowania bólu głowy była porównywalna w obu grupach (RR=1,22 [95%CI: 0,28; 5,28], $p=ns$; RD=0,001 [95%CI: -0,03; 0,04], $p=ns$; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Marks 2009 wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania **zawrotów głowy** oraz **przekrwienia błony śluzowej nosa** w grupie sylodasyny (odpowiednio: RR=2,94 [95%CI: 1,08; 8,03], $p=0,04$; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], $p=0,03$; NNH_{12 tyg}=47 [95%CI: 25; 384] oraz RR=9,81 [95%CI: 1,26; 76,30], $p=0,03$; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], $p=0,006$; NNH_{12 tyg}=51 [95%CI: 30; 184]). Częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego, biegunki i zapalenia nosogardzieli były zbliżone w grupach sylodasyny i placebo (odpowiednio: RR=1,68 [95%CI: 0,67; 4,23], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], $p=ns$; NNH_{12 tyg}=na; RR=1,96 [95%CI: 0,74; 5,18], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], $p=ns$; NNH_{12 tyg}=na oraz RR=1,08 [95%CI: 0,46; 2,52], $p=ns$; RD=0,002 [95%CI: -0,02; 0,02], $p=ns$; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 częstości występowania braku wytrysku powodującego przerwanie leczenia były porównywalne w grupach sylodasyny i placebo (RR=5,50 [95%CI: 0,31; 98,95], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,03], $p=ns$; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach ciśnienia krwi i częstości akcji serca pomiędzy grupami sylodasyny i placebo.

Długofalowa obserwacja chorych biorących udział w badaniu Marks 2009 (publikacja Marks 2009b) wykazała, że sylodasyna była dobrze tolerowana w ciągu 9 miesięcy obserwacji. Dodatkowo sylodasyna charakteryzowała się doskonałym profilem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. W badaniu nie obserwowano zaburzeń serca związanych z leczeniem ani wydłużenia odstępu QT. Ponadto odsetek pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym był niski i zbliżony do obserwowanego dla placebo podczas randomizowanej fazy badania.

Wyniki opracowań wtórnych sugerują, że stosowanie sylodasyny jest skuteczne i bezpieczne w populacji chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W opracowaniach wtórnych wykazano zbliżoną skuteczność sylodasyny 8 mg/d w porównaniu z tamsulosyną 0,4 mg/d w kontekście poprawy wyniku kwestionariusza IPSS, poprawy wyników podskal kwestionariusza IPSS dotyczących faz wypełniania i opróżniania pęcherza, poprawy jakości życia oraz poprawy maksymalnego przepływu cewkowego. Stosowanie sylodasyny związane było z większą częstością występowania zaburzeń wytrysku.

Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz na dobę w porównaniu z tamsulosyną w dawce 0,4 mg/d lub placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa) w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oceniano na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011, Pande 2014 i Marks 2009). Jakość badania Chapple 2011 oceniono na 3 punkty, jakość badania Pande 2014 – na 2 punkty, natomiast jakość badania Marks 2009 – na 5 punktów.

Wykazano zbliżoną skuteczność sylodosyny i tamsulosyny w szczególności w kontekście poprawy wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*, poprawy wyników podskal kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczących faz wypełniania i opróżniania pęcherza, poprawy jakości życia oraz poprawy maksymalnego przepływu cewkowego.

Profil bezpieczeństwa sylodosyny był zbliżony do obserwowanego dla tamsulosyny, jednak w grupie sylodosyny obserwowano istotnie statystycznie większą częstość występowania wytrysku wstecznego. Zaburzenia wytrysku zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego i są rozpoznawanymi działaniami niepożądanymi leków blokujących receptory α -adrenergiczne. Z drugiej strony, nie wykazano zwiększenia częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego w porównaniu z placebo (wartości numeryczne na korzyść sylodosyny w porównaniu z tamsulosyną nie osiągnęły istotności statystycznej), co jest podkreślane w zaleceniach *European Association of Urology* jako cecha wyróżniająca sylodosynę na tle innych blokerów receptora alfa-adrenergicznego.

Wykazane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem terapii, wskazując na sylodosynę jako alternatywną do tamsulosyny opcję terapeutyczną w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego o innym profilu bezpieczeństwa.

Wprowadzenie finansowania terapii sylodosyną umożliwi dostęp do dodatkowej opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, która będzie stanowić alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia.

Słowa kluczowe

sylodasyna, łagodny rozrost gruczołu krokowego, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	11
Spis treści	12
Skróty i akronimy	15
1 Cel analizy klinicznej	17
2 Analiza problemu decyzyjnego	18
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy	18
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	18
2.3 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	19
2.4 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	20
3 Metody wykonania analizy klinicznej	21
3.1 Kryteria włączenia	21
3.2 Kryteria wykluczenia	22
3.3 Źródła danych	22
3.4 Strategia wyszukiwania badań	23
3.5 Selekcja informacji	25
3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych	25
3.7 Strategia ekstrakcji danych	26
3.8 Analiza statystyczna	26
4 Wyniki przeglądu systematycznego	28
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	28
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	34
4.2.1 Metodyka badań randomizowanych	36
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	40
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych	41
4.2.4 Zestawienie punktów końcowych	42
4.2.5 Charakterystyka populacji	43
4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badań	47
5 Ocena skuteczności	51

5.1	Sylososyna vs tamsulosyna.....	51
5.1.1	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS.....	57
5.1.2	Odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS.....	57
5.1.3	Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej fazy wypełniania pęcherza	59
5.1.4	Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej fazy opróżniania pęcherza	59
5.1.5	Zmiana częstości oddawania moczu w nocy	59
5.1.6	Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego.....	60
5.1.7	Odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego	60
5.1.8	Ocena parametrów uroflowmetrycznych.....	61
5.1.9	Zmiana wielkości prostaty	61
5.1.10	Ocena funkcji seksualnych	62
5.1.11	Jakość życia.....	62
6	Ocena bezpieczeństwa.....	65
6.1	Sylososyna vs tamsulosyna.....	69
6.1.1	Zdarzenia niepożądane tętnie	69
6.1.2	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	69
6.1.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane tętnie	70
6.1.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	70
6.1.5	Zgony	71
6.1.6	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	71
6.1.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	73
6.1.8	Zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca.....	74
6.2	Sylososyna vs placebo	74
6.2.1	Zdarzenia niepożądane tętnie	74
6.2.2	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	75
6.2.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane tętnie	76
6.2.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	77
6.2.5	Zgony	78

6.2.6	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	78
6.2.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	81
6.2.8	Zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca.....	82
6.3	Dodatkowe dowody naukowe	83
7	Ograniczenia.....	85
8	Dyskusja.....	87
9	Wyniki końcowe.....	92
10	Wnioski.....	97
11	Aneks.....	98
11.1	Finansowanie technologii opcjonalnych.....	98
11.2	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	115
11.3	Spis badań włączonych do przeglądu	116
11.4	Spis badań wykluczonych z przeglądu	118
11.5	Kwestionariusz IPSS	119
11.6	Krytyczna ocena badań.....	121
11.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	130
	Spis tabel.....	132
	Spis ilustracji.....	134
	Piśmiennictwo	136

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
BOO	przeszkoda podjęcherzowa (ang. <i>bladder outlet obstruction</i>)
BPH	łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
IFIS	Śródoperacyjny zespół wiótkiej tętnicy (ang. <i>Intraoperative Floppy Iris Syndrome</i>)
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IQR	przedział międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
LUTS	objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. <i>lower urinary tract symptoms</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NNH _{12 tyg}	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>); w indeksie dolnym podano czas obserwacji w badaniach
NNT _{12 tyg}	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i>); w indeksie dolnym podano średnią ważoną liczebnością populacji czasu obserwacji w badaniach
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostatic specific antigen</i>)
SIL	sylodasyna
RCT	randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trials</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

TAM	tamsulosyna
Q_{max}	maksymalny przepływ cewkowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sylodosyny (Urorec®, ██████████) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w porównaniu z tamsulosyną (główny komparator), doksazosyną (komparator alternatywny) oraz brakiem stosowania sylodosyny (stosowaniem placebo; na potrzeby analizy bezpieczeństwa).

Udział tamsulosyny w rynku blokerów receptora alfa-adrenergicznego jest dużo większy niż udział doksazosyny (58,26% vs 37,64%; dane NFZ). Uwzględniając chronologiczne dopuszczenie do obrotu doksazosyny i tamsulosyny oraz zbliżoną skuteczność leków zgodnie z wytycznymi *European Association of Urology* i *American Urological Association*, jako główny komparator dla sylodosyny można uznać tamsulosynę, podczas gdy doksazosyna może stanowić komparator alternatywny (dodatkowy).

W analizie przyjęto również jako komparator brak aktywnego leczenia (stosowanie placebo), określając bezpieczeństwo sylodosyny.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (██████████ *Sylodosyna (Urorec®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2015*).

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED] *Sylodosyna (Urorec®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2015.*

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.¹² Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli mężczyźni z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia, BPH</i>)
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> • sylodosyna
Komparator bądź porównanie (C)	<ul style="list-style-type: none"> • tamsulosyna (główny komparator); • doksazosyna (komparator alternatywny); • brak stosowania sylodosyny (stosowanie placebo) – na potrzeby analizy bezpieczeństwa.
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku kwestionariusza <i>International Prostate Symptom Score</i>; • odpowiedź na leczenie na podstawie <i>International Prostate Symptom Score</i>; • zmiana wyniku podskali <i>International Prostate Symptom Score</i> dotyczącej fazy wypełniania pęcherza; • zmiana wyniku podskali <i>International Prostate Symptom Score</i> dotyczącej fazy opróżniania pęcherza; • zmiana częstości oddawania moczu w nocy; • zmiana maksymalnego przepływu cewkowego; • odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego; • ocena parametrów uroflowmetrycznych; • zmiana wielkości prostaty;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • ocena funkcji seksualnych; • jakość życia. <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; • ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zgony; • poszczególne zdarzenia niepożądane; • poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zmiana ciśnienia krwi i częstotści akcji serca.

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Wielkość gruczołu krokowego zwiększa się wraz z wiekiem. U mężczyzn bez objawów BPH w wieku 46 lat, ryzyko ich wystąpienia w ciągu następnych 30 lat wynosi 45%. Częstość występowania choroby zwiększa się od 3 przypadków na 1000 mężczyzno-lat w wieku od 45 do 49 lat, do 38 przypadków na 1000 mężczyzno-lat w wieku od 75 do 79 lat. Podczas gdy chorobowość u mężczyzn w wieku od 45 do 49 lat wynosi 2,7%, u mężczyzn, którzy ukończyli 80 lat wzrasta ona do 24%.³

Dane dotyczące epidemiologii BPH w Polsce są skąpe, niemniej wynika z nich, że objawy sugerujące istnienie BPH występują u około 50% mężczyzn powyżej 50 roku życia.⁴ Według danych konsultanta krajowego z zakresu urologii, w 1994 roku leczeniu zabiegowemu poddano w Polsce prawie 12 tys. mężczyzn, a w 2000 roku - około 20 tys.⁵

W badaniu przeprowadzonym w Lublinie w 2000 roku z udziałem 1 004 mężczyznach, łagodny rozrost gruczołu krokowego zdiagnozowano u 77,1% u pacjentów między 51 a 70 rokiem życia.⁶

Obecnie ocenia się, że liczba mężczyzn dotkniętych BPH w Polsce przewyższa 2 miliony.⁴

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (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, ang. *benign prostatic obstruction*) to ok. 2 mln mężczyzn po 40. r.ż. będzie wymagało w przyszłości leczenia farmakologicznego bądź zabiegowego.⁷

Na podstawie danych o ludności Polski (GUS) i częstości występowania łagodnego rozrostu stercza w latach 2012-2015 szacowana chorobowość kształtuje się następująco: 2,36 mln w roku 2012 oraz 2,38 mln, 2,41 mln i 2,43 mln w kolejnych latach.⁷

Szczegółowy opis danych epidemiologicznych przedstawiono w osobnym dokumencie: **[REDAKTOWANE]** *Syldosyna (Urorec®) w leczeniu objawów łagodnego przerostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, październik 2015.*

2.4 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Syldosyna nie jest finansowana w Polsce.⁹

W warunkach polskich spośród leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne stosowanych w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego (grupa limitowa 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne) refundowane ze środków publicznych są:

- alfuzosyna,
- doksazosyna,
- tamsulosyna,
- terazosyna.⁹

Alfuzosyna i tamsulosyna są zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej w leczeniu przerostu gruczołu krokowego. Doksazosyna i terazosyna są zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej w leczeniu przerostu gruczołu krokowego lub do odpłatności 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.⁹

Aktualnie finansowane ze środków publicznych preparaty alfulozyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0 przedstawiono w aneksie 11.1.

3 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań włączonych do analizy.

3.1 Kryteria włączenia

Pierwotnie zdefiniowano następujące kryteria włączenia.

Populacja (P):

- dorośli mężczyźni z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH)

Interwencja (I):

- sylodosyna w dawce 8 mg lub 4 mg podawana raz na dobę*

Komparatory bezpośrednie (C):

- tamsulosyna 0,4 mg/d (główny komparator);
- doksazosyna 4-8 mg/d (komparator alternatywny);
- brak stosowania sylodosyny (stosowanie placebo) - na potrzeby analizy bezpieczeństwa.

Punkty końcowe (O):

zgodnie z tab. 1 w rozdz. 2.2:

- zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*;
- odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score*;
- zmiana wyniku podskali *International Prostate Symptom Score* dotyczącej fazy wypełniania pęcherza;
- zmiana wyniku podskali *International Prostate Symptom Score* dotyczącej fazy opróżniania pęcherza;
- zmiana częstości oddawania moczu w nocy;
- zmiana maksymalnego przepływu cewkowego;
- odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego;
- ocena parametrów uroflowmetrycznych;
- zmiana wielkości prostaty;
- ocena funkcji seksualnych;
- jakość życia;

* Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zalecana dawka to jedna kapsułka sylodosyny 8 mg na dobę. Kapsułka sylodosyny 4 mg na dobę zalecana jest dla specjalnych grup pacjentów.

- zdarzenia niepożądane.

Rodzaj badań (S):

- pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją;
- opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego (co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo syldosyny w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami w analizowanej populacji chorych.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

W przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie syldosyny w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z aktywnych komparatorów (tamsulosyna, doksazosyna) nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa syldosyny w porównaniu z drugim komparatorem na podstawie porównania pośredniego.

3.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z ostrym zatrzymaniem moczu;
- badania porównujące jedynie różne dawki/sposoby podawania syldosyny;
- badania oceniające stosowanie syldosyny i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych;
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- badania oceniające jedynie parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne;
- opisy przypadków oraz opinie ekspertów;
- brak publikacji pełnotekstowej.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.3 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 5 października 2015 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 5 października 2015 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 5 października 2015 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 5 października 2015 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych.

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

3.4 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) przeszukiwano z datą odcięcia 5 października 2015 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ([REDACTED]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 3-6, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju badań ani języka publikacji.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sylodasyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.10.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	prostatic hyperplasia[mh]	18 624
#2	hyperplasia[tw]	103 309
#3	hypertrophy[tw]	84 493

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	adenoma*[tw]	98 186
#5	Prostat*[tw]	183 119
#6	#2 OR #3 OR #4	267 578
#7	#5 AND #6	25 944
#8	#1 OR #7	25 944
#9	silodosin[nm]	164
#10	silodosin[tw]	239
#11	Rapaflo[tw] OR Silodyx[tw] OR Rapilif[tw] OR Silodal[tw] OR Urief[tw] OR Urorec[tw]	7
#12	#9 OR #10 OR #11	239
#13	#8 AND #12	129

Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 05.10.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'prostate hypertrophy'/exp	30 320
#2	'prostate'/exp OR prostate AND ('hypertrophy'/exp OR hypertrophy)	31 733
#3	prostat*	270 147
#4	hyperplasia OR hypertrophy	255 033
#5	#3 AND #4	35 336
#6	#1 OR #2 OR #5	35 708
#7	'silodosin'/exp	615
#8	silodosin	631
#9	rapaflo OR silodyx OR rapilif OR silodal OR urief OR urorec	46
#10	#7 OR #8 OR #9	631
#11	#6 AND #10	357
#12	#11 AND [embase]/lim	337

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 05.10.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Hyperplasia] explode all trees	1 390
#2	hyperplasia or hypertrophy	6 512

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#3	prostat*	13 002
#4	#3 AND #4	2 357
#5	#1 OR #4	2 357
#6	silodosin	99
#7	rapaflo OR silodyx OR rapilif OR silodal OR urief OR urorec	1
#8	#6 OR #7	99
#9	#5 AND #8	58
#10	#9 in Cochrane Reviews	4
#11	#9 in Other Reviews	6
#12	#9 in Trials	47
#13	#9 in Technology Assessments	1

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* do dnia 05.10.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(silodosin)	8
#2	(rapaflo OR silodyx OR rapilif OR silodal OR urief OR urorec)	1
#3	#1 OR #2	8

3.5 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED], [REDACTED]). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (patrz rozdział 4.2). Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków ([REDACTED]).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad⁹ - patrz aneks 11.2.

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - o wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - o równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - o wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 11.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań pierwotnych.

3.7 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■■■■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.8 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji

przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Zmienne RR, RD oraz NNT/NNH przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI). Czas odpowiadający parametrom NNT i NNH obliczony został jako średnia ważona liczebnością populacji czasów stosowania leczenia w badaniach.

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2013. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.¹⁰

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centra for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 5 października 2015 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania sylodosyny w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury.[†] Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdz. 3.4.

Do dnia 5 października 2015 r. zidentyfikowano 12 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu. Spośród 12 zidentyfikowanych opracowań 7 wykluczono,^{*} a pozostałe 5 włączono do analizy jako spełniające kryteria włączenia.

Diagram wg QUOROM¹¹/PRISMA¹², przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 11.3 i 11.4

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę i główne wyniki (dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia) włączonych do analizy opracowań wtórnych. Celem nie wszystkich spośród włączonych opracowań wtórnych była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w schemacie dawkowania zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (8 mg podawane raz na dobę) w porównaniu z tamsulosyną w dawce 0,4 mg/d lub placebo. W przypadku porównywania sylodosyny i tamsulosyny niezależnie od dawkowania, w tabeli poniżej przedstawiono jedynie wyniki włączonych badań pierwotnych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

[†] Co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych.

^{*} Przyczyny wykluczenia: poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, populacja chorych z ostrym zatrzymaniem moczu, brak osobnych wyników w analizowanej populacji, brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji/komparatora.

Wyniki opracowań wtórnych sugerują, że stosowanie sylodosyny jest skuteczne i bezpieczne w populacji chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W opracowaniach wtórnych wykazano zbliżoną skuteczność sylodosyny 8 mg/d w porównaniu z tamsulosyną 0,4 mg/d w kontekście poprawy wyniku kwestionariusza IPSS, poprawy wyników podskal kwestionariusza IPSS dotyczących faz wypełniania i opróżniania pęcherza, poprawy jakości życia oraz poprawy maksymalnego przepływu cewkowego. Stosowanie sylodosyny związane było z większą częstością występowania zaburzeń wytrysku.

Tabela 6. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania		Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
		Populacja	Interwencje		
Cui 2012 ¹³	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa syklodasyny w populacji chorych z BPH	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z BPH 	<ul style="list-style-type: none"> syklodasyna 	Badania RCT opublikowane pełnotekstowo	<ul style="list-style-type: none"> bd
Ding 2013 ¹⁴	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa syklodasyny w populacji chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH 	<ul style="list-style-type: none"> syklodasyna 	Badania RCT z równoległą grupą kontrolną	<ul style="list-style-type: none"> wynik kwestionariusza IPSS; przepływ cewkowy; jakość życia; zdarzenia niepożądane.
Gacci 2014 ¹⁵	Ocena wpływu stosowania różnych terapii medycznych na zaburzenia wytrysku u chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH 	<ul style="list-style-type: none"> terapię medyczną, w tym syklodasyna 	Badania RCT z okresem obserwacji min. 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia wytrysku
Novara 2013 ¹⁶	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa syklodasyny w populacji chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH 	<ul style="list-style-type: none"> syklodasyna 	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> wynik kwestionariusza IPSS; przepływ cewkowy; jakość życia; zdarzenia niepożądane.
Wu 2013 ¹⁷	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa syklodasyny w populacji chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych/BPH	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z objawami ze strony dolnych dróg moczowych/BPH 	<ul style="list-style-type: none"> syklodasyna w porównaniu z tamulosyną lub placebo 	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> bd

BPH – łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*); RCT – randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. *randomized controlled trials*); IPSS – *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 11.5).

Tab. 7. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / z2 autorów / opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Cui 2012	MEDLINE, EMBASE i Cochrane Controlled Trial Register of Controlled Trials datą odcięcia do listopada 2011	Wymienione słowa kluczowe/tak/tak	4 publikacje (5 badań), w tym badania Chapple 2011 i Marks 2009 oraz 2 badania wykluczone z niniejszej analizy z powodu nieprawidłowej interwencji/konoparatora	<p><u>Skuteczność SIL 8 mg/d vs TAM 0,4 mg/d (Chapple 2011):</u> bd</p> <p><u>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs TAM 0,4 mg/d (Chapple 2011):</u> ZN łącznie: RR=1,21 [95%CI: 0,98; 1,49], p=ns; za zaburzenia wytrysku: 14,2% vs 2,1%;</p> <p><u>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs PLA:</u> ZN łącznie Marks 2009: RR=1,50 [95%CI: 1,30; 1,74], p<0,05; ZN łącznie Chapple 2011: RR=1,44 [95%CI: 1,08; 1,92], p<0,05; za zaburzenia wytrysku Chapple 2011: 14,2% vs 1,1%; za zaburzenia wytrysku Marks 2009: 281,% vs 0,9%.</p>	Metaanaliza wyników badań wykazała, że sylodasyna jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanych z BPH. Skuteczność sylodasyny i tamsulosyny była porównywalna. Głównymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem sylodasyny były zaburzenia wytrysku.
Ding 2013	Pubmed, EMBASE i Cochrane Library z datą odcięcia do grudnia 2011	Tak/tak/tak	4 badania, w tym badania Chapple 2011 i Marks 2009 oraz 2 badania wykluczone z niniejszej analizy z powodu nieprawidłowej interwencji/konoparatora	<p><u>Skuteczność SIL 8 mg/d vs TAM 0,4 mg/d (Chapple 2011):</u> bd</p> <p><u>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs TAM 0,4 mg/d (Chapple 2011):</u> bd</p> <p><u>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs PLA:</u> za zaburzenia wytrysku Chapple 2011: RR=13,46 [95%CI: 3,32; 54,63], p<0,05; za zaburzenia wytrysku Marks 2009: RR=32,12 [95%CI: 11,98; 86,13], p<0,05; ból głowy (Chapple 2011 i Marks 2009): RR=1,54 [95%CI: 0,83; 2,87], p=ns; za wroty głowy Marks 2009: RR=2,94 [95%CI: 1,08;</p>	Metaanaliza wyników badań wykazała, że sylodasyna jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanych z BPH.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / z2 autorów / opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
<p>Giacci 2014</p>	<p>Pubmed i Scopus z datą odcięcia do stycznia 2013</p>	<p>Wymienione słowa kluczowe/tak/tak</p>	<ul style="list-style-type: none"> 23 badania, w tym 2 włączone do niniejszej analizy (Chapple 2011, Marks 2009) 	<p>3,03], $p < 0,05$;</p> <p>biegunka Marks 2009: RR=1,96 [95%CI: 0,74; 5,18], $p = ns$.</p> <p><u>Skuteczność SIL 8 mg/d vs TAM 0,4 mg/d (Chapple 2011):</u> bd</p> <p><u>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs TAM 0,4 mg/d (Chapple 2011):</u> za burzenia wytrysku: DR=0,13 [95%CI: 0,06; 0,27], $p < 0,05$;</p> <p><u>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs PLA:</u> za burzenia wytrysku Chapple 2011: 14,2% vs 1,1%; za burzenia wytrysku Marks 2009: 281,4% vs 0,9%.</p>	<p>Stosowanie α-blokerów i inhibitorów 5α-reduktazy związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem za burzeń wytrysku niż stosowanie placebo.</p>
<p>Novara 2013</p>	<p>Embbase, Medline, Scopus, Web of Science i Cochrane Database of Systematic Reviews z datą odcięcia do lutego 2012</p>	<p>Podane słowa kluczowe/tak/tak</p>	<ul style="list-style-type: none"> 4 badania, w tym badania Chapple 2011 i Marks 2009 oraz 2 badania wykluczone z niniejszej analizy z powodu nieprawidłowej interwencji/konparatora 	<p><u>SIL 8 mg/d vs TAM 0,4 mg/d:</u> wynik kwestionariusza IPSS: WMD=-0,4 pkt [95%CI: -1,17; 0,37], $p = ns$;</p> <p>wynik podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej przechowywania moczu: WMD=0,00 pkt [95%CI: -0,39; 0,39], $p = ns$;</p> <p>wynik podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej opróżniania pęcherza: WMD=-0,40 pkt [95%CI: -0,91; 0,11], $p = ns$;</p> <p> jakość życia na podstawie IPSS: WMD=0,00 pkt [95%CI: -0,10; 0,10], $p = ns$;</p> <p>maksymalny przepływ cewkowy: WMD=0,12 ml/s [95%CI: -0,66; 0,90], $p = ns$;</p> <p>ZN łącznie: DR=1,32 [95%CI: 0,97; 1,79], $p = ns$;</p> <p>za burzenia wytrysku: DR=7,76 [95%CI: 3,64; 16,55], $p < 0,00001$;</p> <p>za wroty głowy: DR=1,25 [95%CI: 0,32; 4,83], $p = ns$;</p>	<p>Sylodasyna była bardziej skuteczna niż placebo i tamsulosyna 0,2 mg/d oraz porównywalnie skuteczna co tamsulosyna 0,4 mg/d. Stosowanie sylodasyny związane było jedna z częstszym występowaniem za burzeń wytrysku. Zdarzenia niepożądane bez za burzeń wytrysku występowały istotnie statystycznie częściej podczas stosowania TAM 0,2 mg/d i 0,4 mg/d oraz z porównywalną częstością podczas</p>

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odciążenia	Strategia / z2 autorów/ opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Wu 2013	Medline, Embase i The Cochrane Library z datą odciążenia do kwietnia 2012	Wymienione słowa kluczowe/tak/tak	<ul style="list-style-type: none"> 5 badań, w tym badania Chapple 2011 i Marks 2009 oraz 3 badania wykluczone z niniejszej analizy z powodu nieprawidłowej interwencji/konparatora 	<p>ZN inne niż zaburzenia wytrysku: DR=0,71 [95%CI: 0,51; 1,00], p=0,05;</p> <p>ZN powodujące przerwanie leczenia: DR=2,04 [95%CI: 0,61; 6,82], p=ns.</p> <p><u>Skuteczność SIL 8 mg/d vs TAM 0,4 mg/d (Chapple 2011):</u> zmiana wyniku kwestionariusza IPSS, pkt: -7,0 vs -6,7; zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej fazy wypełniania pęcherza, pkt: -2,5 vs -2,4; zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej fazy opróżnienia pęcherza, pkt: -4,5 vs -4,2; zmiana maksymalnego przepływu cewkowego, ml/s: 3,77 vs 3,53; zmiana oceny jakości życia na podstawie IPSS, pkt: -1,1 vs -1,1;</p> <p><u>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs TAM 0,4 mg/d (Chapple 2011):</u> zaburzenia wytrysku: 14,2% vs 2,1%; zawroty głowy i ból głowy: 2,9% vs 5,5%;</p> <p><u>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs PLA:</u> zaburzenia wytrysku Chapple 2011: 14,2% vs 1,1%; zaburzenia wytrysku Marks 2009: 281,9% vs 0,9%; zawroty głowy i ból głowy Chapple 2011: 2,9% vs 4,7%; zawroty głowy i ból głowy Marks 2009: 5,6% vs 2,0%.</p>	<p>stosowania sylodasyny i placebo.</p> <p>Sylodasyna jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia objawów dotyczących zarówno fazy wypełniania jak i opróżnienia pęcherza u chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH. Pomimo zwiększonej częstości występowania wytrysku wstecznego, jej ogólna skuteczność nie jest gorsza od skuteczności tamsulosyny.</p>

RCT – randomizowane kontrolowane badania kliniczne [ang. *randomized controlled trials*]; SIL – sylodasyna; TAM – tamsulosyna; IPSS – *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 11.5); ZN – zdarzenia nieporządane; bd – brak danych.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Do dnia 5 października 2015 r. zidentyfikowano 16 publikacji dotyczących badań pierwotnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu.

Ostatecznie do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne (8 publikacji pełnotekstowych). W badaniu Chapple 2011¹⁹ syldosynę porównywano bezpośrednio z tamsulosyną i placebo, w badaniu Pande 2014¹⁹ - z tamsulosyną, natomiast w badaniu Marks 2009²⁰ - z placebo.

Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównywana syldosynę z doksazosyną.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych (rozdz. 6.3) przedstawiono wyniki przedłużonej obserwacji chorych po zakończeniu badania Marks 2009 (publikacja Marks 2009b²¹), podczas której wszyscy włączeni chorzy otrzymywali syldosynę w dawce 8 mg/d.

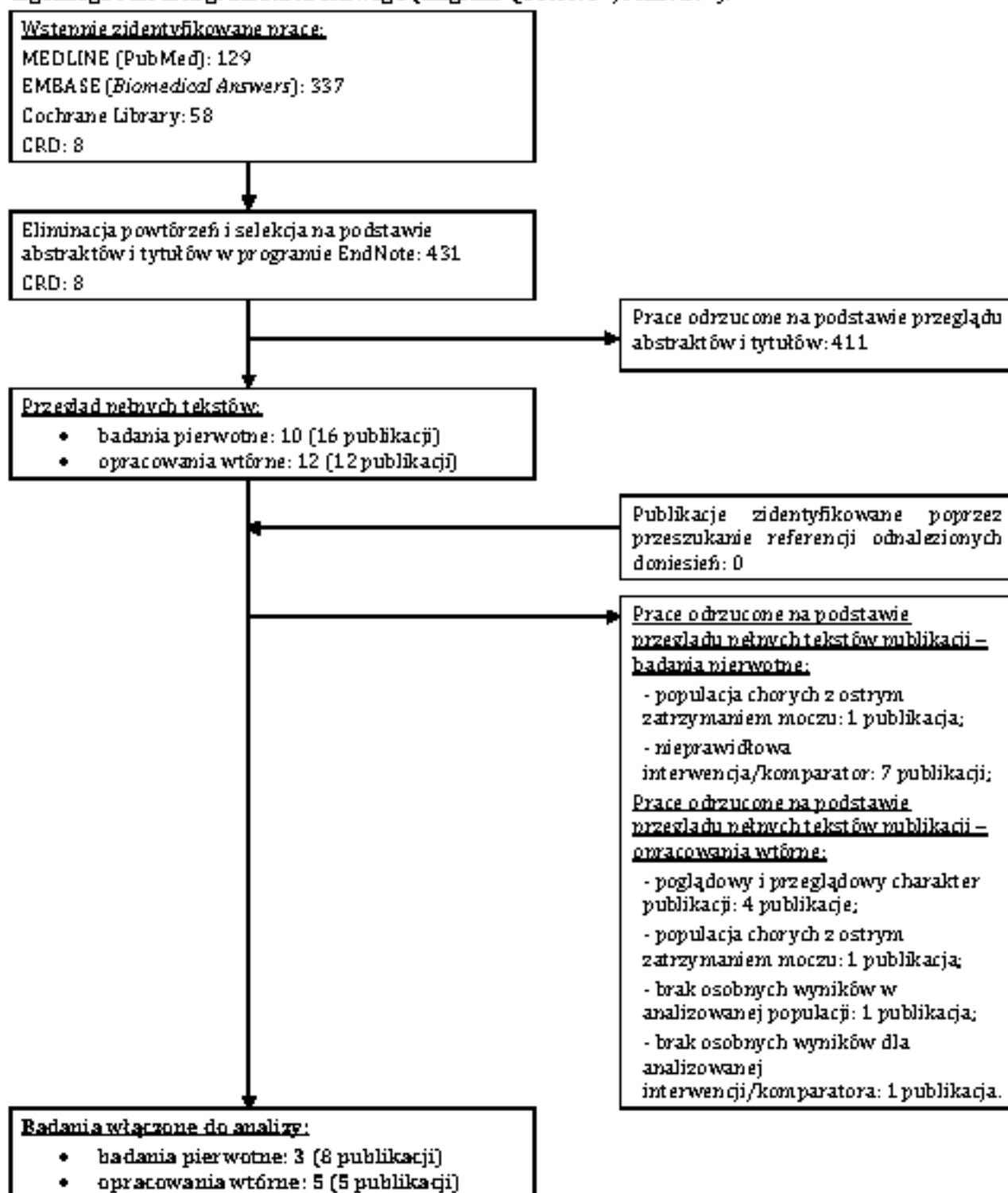
Diagram wg QUOROM¹¹/PRISMA¹², przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (w tym badań wtórnych), przedstawiono na rysunku poniżej.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena i porównanie skuteczności praktycznej syldosyny z technologiami alternatywnymi.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 11.3 Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 11.4.

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (diagram QUOROM¹¹/PRISMA¹²).



4.2.1 Metodyka badań randomizowanych

Badania włączone do części właściwej przeglądu systematycznego były randomizowanymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi. W publikacji Marks 2009²⁰ opisano łącznie 2 identycznie zaprojektowane badania randomizowane (badania NCT00224107 i NCT00224120).

Badania Chapple 2011¹⁹ i Marks 2009 zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podczas gdy badanie Pande 2014¹⁹ - metodą pojedynczo ślepej próby.

Badanie Chapple 2011 przeprowadzono w 72 ośrodkach w 11 krajach w Europie, badanie Pande 2014 - w 1 ośrodku w Indiach, natomiast badanie Marks 2009 - w ośrodkach w USA (brak informacji o liczbie ośrodków).

Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa syldosyny w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (szczegółowe zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w rozdz. 4.2.3); w badaniu Chapple 2011 - w porównaniu z tamsulosyną i placebo, w badaniu Pande 2014 - w porównaniu z tamsulosyną, natomiast w badaniu Marks 2009 - w porównaniu z placebo.

Do badań włączono łącznie 1 939 chorych, w tym 879 chorych randomizowanych do grup syldosyny. Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w rozdz. 4.2.5.

W badaniach syldosynę stosowano w dawce 8 mg/d, natomiast tamsulosynę - w dawce 0,4 mg/d.

Okres obserwacji chorych w badaniach wynosił 12 tygodni (randomizowana faza badań). W badaniu Chapple 2011 przed 12-tygodniową fazą randomizowaną badania dodatkowo przeprowadzono 14 dni okresu wymywania i 4 tygodnie nierandomizowanej fazy wstępnej badania (stosowanie placebo), natomiast w badaniu Marks 2009 - 4 tygodnie nierandomizowanej fazy wstępnej badania (stosowanie placebo).

W badaniach analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu Chapple 2011 do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 11.5), natomiast do analizy bezpieczeństwa - wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu Pande 2014 do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną skuteczności, natomiast do analizy bezpieczeństwa - wszystkich chorych randomizowanych. W badaniu Marks 2009 do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych randomizowanych.

W badaniach nie została sformułowana hipoteza kliniczna. Przedstawiono natomiast szczegółowy protokół, opisano metody statystyczne, a także uzasadniono liczebność próby.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora i rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje
Chapple 2011	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	72 ośrodki w 11 krajach w Europie	955	12 tygodni*	chorzy w wieku ≥ 50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • SIL 8 mg/d, n=381 • TAM 0,4 mg/d, n=384 • PLA, n=190
Pande 2014	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby	1 ośrodek w Indiach	61 †	12 tygodni	chorzy w wieku >50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • SIL 8 mg/d, n=32** • TAM 0,4 mg/d, n=29**
Marks 2009	2 wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	ośrodki w USA	923	12 tygodni	chorzy w wieku ≥ 50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • SIL 8 mg/d, n=466 • PLA, n=457

SIL – sylodosyna; TAM – tamsulosyna; PLA – placebo; * 14 dni okresu wymywania, 4 tygodnie nierandomizowanej fazy wstępnej badania (stosowanie placebo), 12 tygodni fazy randomizowanej badania; ** skuteczność oceniono u 26 chorych w grupie sylodosyny i 27 chorych w grupie tamsulosyny (odpowiednio 6 i 2 chorych zostało utraconych z obserwacji); † 61 chorych randomizowanych, u 53 chorych oceniono skuteczność leczenia.

Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna	Uzasadnienie liczebności próby
Chapple 2011	tak	opisane	Recordati Ireland Ltd	tak*	H: brak opisu	tak
Pande 2014	tak	opisane	M/s Cipla Limited, Mumbai	tak**	H: brak opisu	tak
Marks 2009	tak	opisane	Watson Pharma, Inc.	tak***	H: brak opisu	tak

* do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 11.5), natomiast do analizy bezpieczeństwa – wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; ** do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną skuteczności, natomiast do analizy bezpieczeństwa – wszystkich chorych randomizowanych; *** do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych randomizowanych.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.⁹ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5 (szczegółowy opis metody - patrz aneks 11.2).

Badania włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badania Chapple 2011 oceniono na 3 punkty, jakość badania Pande 2014 - na 2 punkty, natomiast jakość badania Marks 2009 - na 5 punktów. Krytyczna ocena badania Chapple 2011 wynikała z braku opisu metod zaślepienia oraz braku podania przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach. Krytyczna ocena badania Pande 2014 wynikała z przeprowadzenia badania metodą pojedynczo ślepej próby oraz z braku podania przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach.

Zestawienie oceny jakości badania wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przedstawiono w poniższej tabeli.¹

Tabela 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Chapple 2011	2*	1**	0***	3	IIA
Pande 2014	2†	0††	0***	2	IIA
Marks 2009	2‡	2	1	5	IIA

* randomizacja centralna, blokowa, ze stratyfikacją; ** brak opisu metod zaślepienia; *** brak podania przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach; † randomizacja blokowa generowana komputerowo; †† badanie przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby; ‡ randomizacja blokowa, niestratyfikowana.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tabela 11. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Chapple 2011	<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥ 50 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS; zdefiniowanymi jako wynik kwestionariusza IPSS ≥ 13 pkt), przeszkodą dopęcherzową (BOO; zdefiniowaną jako $Q_{max} < 4-15$ ml/s z objętością mikcji podczas badania ≥ 125 ml) oraz poziomem przestrzegania zaleceń 80-120% podczas nierandomizowanej fazy wstępnej badania, w której stosowano placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> poprawa wyniku kwestionariusza (PSS $\geq 25\%$ podczas nierandomizowanej fazy wstępnej badania; objętość moczu zalegająca po mikcji ≥ 250 ml; nie drożność dopęcherzowa z przyczyn innych niż BPH; wykonanie procedury z powodu BPH; aktywne zakażenie dróg moczowych lub stwierdzone w wywiadzie nawracające zakażenie dróg moczowych; zapalenie gruczołu krokowego lub przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego; rak prostaty lub pęcherza; znaczna hipotonia ortostatyczna; stosowanie inhibitorów 5α-reduktazy w ciągu 6 mies.; stosowanie α-blokerów lub fitoterapii w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania.
Pande 2014	<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni ambulatoryjni w wieku > 50 lat z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu BPH, wcześniej nieleczeni; wynik kwestionariusza IPSS > 7 pkt. 	<ul style="list-style-type: none"> objawy ze strony dolnych dróg moczowych bez BPH; ostre zatrzymanie moczu w ciągu ostatnich 6 mies.; podwyższone stężenie PSA; poważne choroby współistniejące najważniejszych narządów; stosowanie leków mających działanie antycholinergiczne, androgeny lub estrogeny; stosowanie innych α-adrenolityków lub diuretyków; wcześniejszy zabieg chirurgiczny prostaty lub cewki moczowej; nadużywanie leków.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Marks 2009	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni w wieku ≥ 50 lat; • wynik kwestionariusza (PSS ≥ 13 pkt); • Q_{max} 4-15 ml/s i objętość moczu zalegająca po mikcji ≤ 250 ml. 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie α-adrenolityków i inhibitorów 5α-reduktazy;* • nie drożność podpęcherzowa z przyczyn innych niż BPH; • kamica pęcherza moczowego; • stan chorego wpływający na funkcje pęcherza moczowego (obecnie lub w przeszłości); • zabieg chirurgiczny z powodu BPH lub zwężenia szyi pęcherza moczowego; • aktywne zakażenie dróg moczowych lub nawracające zakażenie dróg moczowych w ciągu ostatnich 2 lat; • zapalenie gruczołu krokowego w ciągu ostatnich 3 mies.; • zatrzymanie moczu niezwiązane z BPH w ciągu ostatnich 3 mies.; • nawracające zapalenie gruczołu krokowego (> 3 razy w ciągu ostatniego roku); • rak prostaty; • PSA > 10 ng/ml; • inwazyjny rak pęcherza moczowego; • cewnikowanie pęcherza moczowego lub instrumentacja w ciągu ostatnich 30 dni; • znaczna hipotonia ortostatyczna (obecnie lub w przeszłości).

LUTS – objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*); (PSS – *International Prostate Symptom Score* [opis kwestionariusza w aneksie 11.5]; BOO – przeszkoda podpęcherzowa (ang. *bladder outlet obstruction*); Q_{max} – maksymalny przepływ cewkowy; BPH – łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*); PSA – swoisty antygen sterczowy (ang. *prostatic specific antigen*); * stosowanie diuretyków, leków przeciwskurczowych i antycholinergicznych było dozwolone jedynie w przypadku przyjmowania stałych dawek w czasie badania.

4.2.4 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Chapple 2011	<ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS 	<ul style="list-style-type: none"> poprawa oceny objawów choroby w ramach podskal kwestionariusza IPSS dotyczących fazy wypębniania pęcherza (pytania 1, 3, 5 i 6) i fazy opróżniania pęcherza (pytania 2, 4, 7); jakość życia związana z objawami ze strony układu moczowego (pytanie 8 w kwestionariuszu IPSS); maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (poprawa wyniku kwestionariusza IPSS $\geq 25\%$ lub wzrost $Q_{max} \geq 30\%$); zdarzenia niepożądane.
Pande 2014	<ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS; jakość życia. 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza IPSS < 8); zmiana wielkości prostaty oceniona w badaniu ultrasonograficznym; maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); zdarzenia niepożądane.
Marks 2009	<ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS 	<ul style="list-style-type: none"> poprawa oceny objawów choroby w ramach podskal kwestionariusza IPSS dotyczących fazy wypębniania pęcherza (pytania 1, 3, 5 i 6) i fazy opróżniania pęcherza (pytania 2, 4, 7); maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); jakość życia związana z objawami ze strony układu moczowego (pytanie 8 w kwestionariuszu IPSS); zdarzenia niepożądane.

IPSS – *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 11.5).

4.2.5 Charakterystyka populacji

Populację chorych we włączonych do analizy badaniach stanowili mężczyźni powyżej 50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Do badań Chapple 2011 i Marks 2009 włączono chorych z wynikiem kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* ≥ 13 pkt, natomiast do badania Pande 2014 - chorych z wynikiem kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* > 7 pkt (opis kwestionariusza w aneksie 11.5).

Średni wiek chorych w badaniach wynosił od 62 do 66 lat (odpowiednio w badaniach Pande 2014 i Chapple 2011), przy czym chorzy do 64 r.ż. stanowili 41-55%, chorzy w wieku 65-74 - 33-46%, natomiast chorzy w wieku od 75 lat - 12-13%.

Zdecydowaną większość chorych w badaniach Chapple 2011 i Marks 2009 stanowili przedstawiciele rasy białej (89-100%).

W badaniu Pande 2014 średni czas trwania objawów choroby wynosił 11 miesięcy. W publikacjach z pozostałych badań nie podano informacji o czasie trwania objawów choroby.

Średnia masa ciała chorych w badaniu Pande 2014 wynosiła 66 kg, natomiast w badaniu Marks 2009 - 89 kg. W badaniu Chapple 2011 wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) wynosił <25 kg/m² u 25,0% chorych, 25-29 kg/m² - u 59,7% chorych, natomiast ≥30 kg/m² - u 15,2% chorych.

Średni wynik kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* w badaniu Chapple 2011 wynosił 19 pkt, natomiast w badaniu Marks 2009 - 21 pkt. W publikacji z badania Pande 2014 nie podano informacji o średnim wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* na początku badania.

Proces randomizacji w badaniach włączonych do przeglądu był skuteczny - charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych grupach pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona.

Zestawienie wybranych wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 13. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych.

Badanie	Liczba chorych, N	Wiek, lata, średnia (SD)	Wiek, lata, zakres	Wiek 50-64 lata, n (%)	Wiek 65-74 lata, n (%)	Wiek ≥75 lat, n (%)	Rasa biała, n (%)	Czas trwania objawów choroby, mies., Średnia (SD)	Czas trwania objawów choroby, mies., zakres
Chapple 2011									
SIL	381	65,8 (7,70)	50-87	158 (41,5)	168 (44,1)	55 (14,4)	381 (100)	bd	bd
TAM	384	65,9 (7,41)	50-85	157 (40,9)	183 (47,7)	44 (11,5)	384 (100)	bd	bd
PLA	190	66,0 (7,37)	50-81	75 (39,5)	93 (48,9)	22 (11,6)	190 (100)	bd	bd
Pande 2014									
SIL	26	61,4 (7,88)	50-78	bd	bd	bd	bd	10,9 (6,85)	3-29
TAM	27	62,6 (7,55)	50-79	bd	bd	bd	bd	11,3 (9,96)	3-48
Marks 2009									
SIL	466	64,6 (8,1)	50,2-86,1	259 (55,6)	147 (31,5)	60 (12,9)	425 (91,2)	bd	bd
PLA	457	64,7 (8,1)	44,9*-86,8	249 (54,5)	153 (33,5)	55 (12,0)	399 (87,3)	bd	bd

SIL – sylodasyna; TAM – tamsulosyna; PLA – placebo; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); * jeden chory w grupie placebo miał 44,9 roku (zgodnie z protokołem do badania włączano chorych w wieku >50 lat).

Tab. 14. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych – cd.

Badanie	Liczba chorych, N	Masa ciała, kg, średnia (SD)	Wynik kwestionariusza IPSS, pkt, średnia (SD)	Wynik podskali IPSS dotyczącej wypełniania pęcherza, pkt, średnia (SD)	Wynik podskali IPSS dotyczącej fazy opróżniania pęcherza, pkt, średnia (SD)	Maksymalny przepływ cewkowy Q_{max} , ml/s, średnia (SD)	Jakość życia (8. pytanie kwestionariusza IPSS), pkt, średnia (SD)
Chapple 2011							
SIL	381	bd	19,1 (4,23)	7,9 (2,49)	11,3 (3,13)	10,78 (2,726)	3,9 (1,01)
TAM	384	bd	18,9 (4,37)	7,9 (2,51)	11,0 (3,27)	10,27 (2,726)	3,9 (1,09)
PLA	190	bd	19,3 (4,33)	8,0 (2,64)	11,3 (3,22)	10,32 (2,816)	4,0 (1,00)
Pande 2014							
SIL	26	64,2 (8,81)	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	27	67,0 (7,08)	bd	bd	bd	bd	bd
Marks 2009							
SIL	466	89,7 (16,2)	21,3 (5,1)	12,0 (3,6)	9,3 (2,6)	8,7 (2,6)	bd
PLA	457	89,1 (14,7)	21,3 (4,9)	12,0 (3,5)	9,3 (2,5)	8,9 (2,8)	bd

SIL – sylodosyna; TAM – tamsulosyna; PLA – placebo; IPSS – *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 11.5); SD – odchylenie standardowe [ang. *standard deviation*].

4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badań

Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badań przedstawiono w poniższej tabeli.

W badaniu Chapple 2011 nie podano przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach. Główne powody przerwania badania to: odstępstwa od protokołu (2,5%) i dobrowolna rezygnacja (2,4%). Częstość przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych była niska ($\leq 2,1\%$) w każdej z grup.

W badaniu Pande 2014 nie podano przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach. Łącznie 6 chorych zostało utraconych z obserwacji, 1 chory wycofał zgodę na udział w badaniu i 1 chory przerwał badanie z powodu swędzenia całego ciała po rozpoczęciu leczenia tamsulosyną.

Tab. 15. Chorzy, którzy nie ukończyli badań, n (%).

Badanie, grupa	Populacja (TT, N	Chorzy, którzy ukończyli badanie, n (%)	Przerwane badania, n (%)	Powody przerwania badania						Inne, n (%)
				Utrata z obserwacji, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Dobrowolna rezygnacja, n (%)	Brak skuteczności, n (%)		
Chapple 2011			*							
SIL	381	356 (93,4)	25 (6,6)	bd	8 (2,1)	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	384	364 (94,8)	20 (5,2)	bd	4 (1,0)	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	190	172 (90,5)	18 (9,5)	bd	3 (1,6)	bd	bd	bd	bd	bd
Pande 2014			**							
SIL	32	26 (81,3)	6 (18,7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	29	27 (93,1)	2 (6,9)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Marks 2009										
SIL	466	413 (88,6)	53 (11,4)	6 (1,3)	30 (6,4)	3 (0,6)	6 (1,3)	6 (1,3)	6 (1,3)	6 (1,3)
PLA	457	419 (91,7)	38 (8,3)	3 (0,7)	10 (2,2)	3 (0,7)	14 (3,1)	2 (0,4)	6 (1,3)	6 (1,3)

SIL – sylo dosyna; TAM – tamsulosyna; * główne powody przerwania badania to: odstępstwa od protokołu (2,5%), dobrowolna rezygnacja (2,4%; częstość przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych była niska [$\leq 2,1\%$] w każdej z grup); ** łącznie 6 chorych zostało utraczonych z obserwacji, 1 chory wycofał zgodę na udział w badaniu i 1 chory przerwał badanie z powodu swędzenia całego ciała po rozpoczęciu leczenia tamsulosyną.

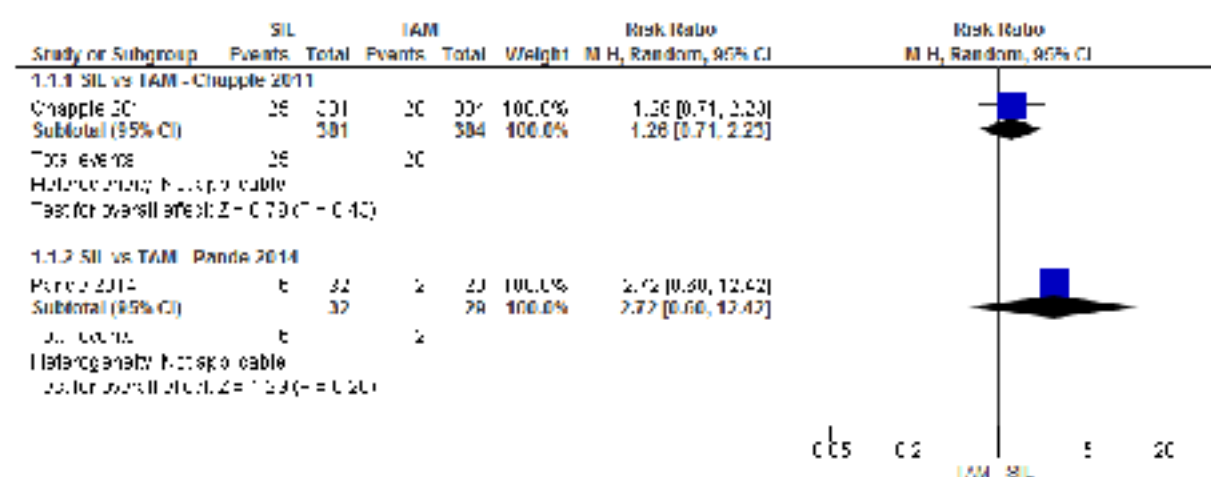
W badaniach Chapple 2011 i Pande 2014 obserwowano porównywalne częstości przerywania badania w grupach sylodosyny i tamsulosyny (odpowiednio: RR=1,26 [95%CI: 0,71; 2,23], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na oraz RR=2,72 [95%CI: 0,60; 12,42], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,05; 0,28], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na).

W badaniach Chapple 2011 i Marks 2009 częstości przerywania badania w grupach sylodosyny i placebo były zbliżone (odpowiednio: RR=0,69 [95%CI: 0,39; 1,24], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na oraz RR=1,37 [95%CI: 0,92; 2,03], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,07], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na).

Tabela 16. Chorzy, którzy przerywali badania.

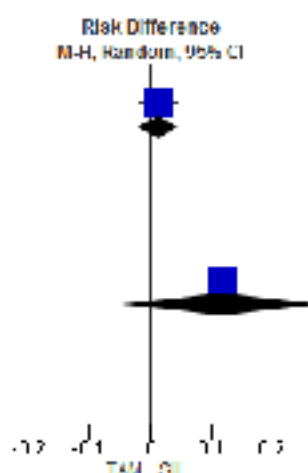
Badanie	N _i /N _e	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy, którzy przerywali badanie – SIL vs TAM						
Chapple 2011	381/384	1,26 [0,71; 2,23]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
Pande 2014	32/29	2,72 [0,60; 12,42]	ns	0,12 [-0,05; 0,28]	ns	na
Chorzy, którzy przerywali badanie – SIL vs PLA						
Chapple 2011	381/190	0,69 [0,39; 1,24]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
Marks 2009	466/457	1,37 [0,92; 2,03]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na

Ryc. 2. Chorzy, którzy przerywali badania SIL vs TAM (RR).



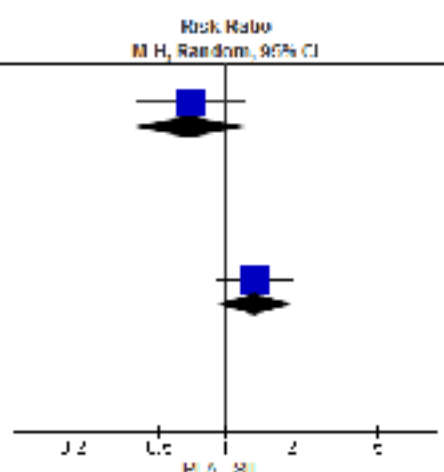
Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali badania SIL vs TAM (RD).

Study or Subgroup	SIL		TAM		Weight	Risk Difference	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	
1.1.1 SIL vs TAM - Chapple 2011							
Chapple 2011	2	381	2	381	100.0%	0.01	[0.00, 0.02]
Subtotal (95% CI)		381		381	100.0%	0.01	[0.00, 0.02]
Test for heterogeneity: not applicable							
Test for overall effect: $Z = 1.43$ ($P = 0.15$)							
1.1.2 SIL vs TAM - Pando 2014							
Pando 2014	6	32	2	29	100.0%	0.12	[-0.05, 0.20]
Subtotal (95% CI)		32		29	100.0%	0.12	[-0.05, 0.28]
Test for heterogeneity: not applicable							
Test for overall effect: $Z = 1.42$ ($P = 0.15$)							



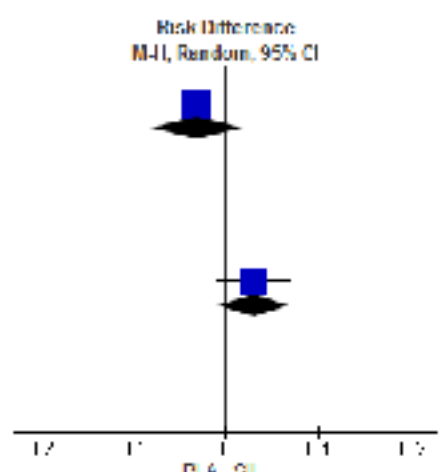
Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali badania SIL vs PLA (RR).

Study or Subgroup	SIL		PLA		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	
1.2.1 SIL vs PLA - Chapple 2011							
Chapple 2011	26	381	10	381	100.0%	0.65	[0.35, 1.27]
Subtotal (95% CI)		381		381	100.0%	0.65	[0.39, 1.24]
Test for heterogeneity: not applicable							
Test for overall effect: $Z = 1.24$ ($P = 0.22$)							
1.2.2 SIL vs PLA - Marks 2009							
Marks 2009	52	466	38	457	100.0%	1.37	[0.93, 2.03]
Subtotal (95% CI)		466		457	100.0%	1.37	[0.92, 2.03]
Test for heterogeneity: not applicable							
Test for overall effect: $Z = 1.13$ ($P = 0.26$)							



Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali badania SIL vs PLA (RD).

Study or Subgroup	SIL		PLA		Weight	Risk Difference	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	
1.2.1 SIL vs PLA - Chapple 2011							
Chapple 2011	26	381	18	381	100.0%	0.23	[-0.08, 0.52]
Subtotal (95% CI)		381		381	100.0%	-0.03	[-0.68, 0.62]
Test for heterogeneity: not applicable							
Test for overall effect: $Z = 1.13$ ($P = 0.26$)							
1.2.2 SIL vs PLA - Marks 2009							
Marks 2009	52	466	38	457	100.0%	0.33	[-0.01, 0.67]
Subtotal (95% CI)		466		457	100.0%	0.03	[-0.61, 0.67]
Test for heterogeneity: not applicable							
Test for overall effect: $Z = 1.05$ ($P = 0.29$)							



5 Ocena skuteczności

5.1 Sylodosyna vs tamsulosyna

Analizę skuteczności stosowania sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny oceniano na podstawie wyników 2 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011 i Pande 2014).

Skuteczność w badaniach oceniano po 12 tygodniach leczenia.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*;
- odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score*;
- zmiana wyniku podskali *International Prostate Symptom Score* dotyczącej fazy wypełniania pęcherza;
- zmiana wyniku podskali *International Prostate Symptom Score* dotyczącej fazy opróżniania pęcherza;
- zmiana częstości oddawania moczu w nocy;
- zmiana maksymalnego przepływu cewkowego;
- odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego;
- ocena parametrów uroflowmetrycznych;
- zmiana wielkości prostaty;
- ocena funkcji seksualnych;
- jakość życia.

Wyniki z badań klinicznych zebrano w poniższych tabelach.

W badaniach analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu Chapple 2011 do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 11.5), natomiast w badaniu Pande 2014 - chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną skuteczności.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Dla parametrów NNT podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Tah. 17. Analiza skuteczności: SIL vs TAM.

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w populacji ITT, pkt, średnia (SD)	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w populacji <i>Per Protocol</i> , pkt, średnia (SD)	Odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS, n (%)	Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej fazy wypełniania pęcherza (pyt. 2, 4, 7), pkt, średnia (SD)	Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej fazy opróżniania pęcherza (pyt. 1, 3, 5, 6), pkt, średnia (SD)	Zmiana częstości oddawania moczu (pyt. 7) w subpopulacji chorych z nykturią na początku badania, pkt, średnia (SD)
Chapple 2011		Różnica: -0,3 [95% CI: -1,0; 0,4]	Różnica: -0,4 [95% CI: -1,1; 0,4]	**	p=ns	p=ns	p=0,314
SIL	371	-7,0 (bd)	-7,0 (bd)	248 (66,8)	-2,5 (bd)	-4,5 (bd)	-0,9 (bd)
TAM	376	-6,7 (bd)	-6,7 (bd)	246 (65,4)	-2,4 (bd)	-4,2 (bd)	-0,8 (bd)
Pande 2014		*		***			
SIL	26	-11,7 (4,32)	bd	15 (57,7)	bd	bd	bd
TAM	27	-11,0 (4,85)	bd	15 (55,6)	bd	bd	bd

SIL – sylodossyna; TAM – tamsulosyna; IPSS – *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 11.5); ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*ang. intention to treat*); * wyniki obliczone na podstawie podanych wartości początkowych i końcowych; ** odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS zdefiniowano jako poprawa wyniku kwestionariusza IPSS o co najmniej 25%; *** odsetki chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* <8 pkt).

Tab. 18. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – cd.

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}), ml/s, Średnia (SD)	Odpowiedź na leczenie na podstawie Q_{max} , n (%)	Zmiana wielkości prostaty, ml, Średnia (SD)	Zmiana objętości moczu zalegającej po mikcji, ml, Średnia (SD)	Pozytywna ocena jakości życia na koniec badania, n (%)	Neutralna ocena jakości życia na koniec badania, n (%)	Negatywna ocena jakości życia na koniec badania, n (%)
Chapple 2011		p=ns	*	**	**	†	††	‡
SIL	371	3,77 (bd)	173 (46,6)	bd	bd	163 (44,0)	82 (22,1)	126 (34,0)
TAM	376	3,53 (bd)	175 (46,5)	bd	bd	168 (44,7)	99 (26,3)	109 (29,0)
Pande 2014								
SIL	26	bd	bd	-3,6 (27,65)	30,4 (110,72)	bd	bd	bd
TAM	27	bd	bd	1,0 (18,24)	-11,5 (99,2)	bd	bd	bd

SIL – sylodasyna; TAM – tamsulosyna; Q_{max} – maksymalny przepływ cewkowy; * wzrost Q_{max} $\geq 30\%$; ** wyniki obliczone na podstawie podanych wartości początkowych i końcowych; † 0-2 pkt w pytaniu 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*; †† 3 pkt w pytaniu 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*; ‡ 4-6 pkt w pytaniu 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*.

Tabela 19. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – parametry uroflowmetryczne na początku badania w badaniu Pande 2014.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Maksymalny przepływ cewkowy, ml/s, mediana (IQR)	Średni przepływ cewkowy, ml/s, mediana (IQR)	Objętość młkacji, ml, mediana (IQR)	Czas młkacji, s, mediana (IQR)	Czas przepływu, s, mediana (IQR)	Maksymalny czas przepływu, s, mediana (IQR)
Pande 2014							
SIL	26	15,5 (12-20,5)	7,3 (5,70-9,10)	345 (209-440)	47 (31,20-72)	41,30 (28-56)	9 (7-14,8)
TAM	27	15,9 (12,90-21,90)	7,4 (6,3-11)	361 (235-462,0)	48 (33-64)	42 (31-64)	11 (6,8-14)

SIL – sylodosyna; TAM – tamsulosyna; IQR – przedział międzykwartylowy (ang. *interquartile range*).

Tab. 20. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – parametry uroflowmetryczne na koniec badania w badaniu Pande 2014.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Maksymalny przepływ cewkowy, ml/s, mediana (IQR)	Średni przepływ cewkowy, ml/s, mediana (IQR)	Objętość młokcji, ml, mediana (IQR)	Czas młokcji, s, mediana (IQR)	Czas przepływu, s, mediana (IQR)	Maksymalny czas przepływu, s, mediana (IQR)
Pande 2014							
SIL	26	15,8 (9,10-20,30)	7,5 (4,60-10,0)	252 (201-450)	55,8 (30-85)	49 (29-69)	10 (7-13)
TAM	27	16,4 (14,0-25,0)	7,8 (5,4-12)	310 (211-438)	46 (32-51)	41 (31-47)	10 (7-15)

SIL – sylodasyna; TAM – tamsulosyna; IQR – przedział międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*).

Tabela 21. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – zmiana oceny funkcji seksualnych w badaniu Pande 2014.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmiana oceny funkcji seksualnych na początku badania, pkt, mediana (IQR)	Zmiana oceny funkcji seksualnych na koniec badania, pkt, mediana (IQR)
Pande 2014		*	*
SIL	26	0 (0-0)	1,5 (0-4,0)
TAM	27	0 (0-0)	0 (0-0)

SIL – sylod osyma; TAM – tamsulosyma; IQR – przedział międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); * funkcje seksualne oceniano przy pomocy 6-stopniowej skali (brak opisu skali w publikacji z badania).

5.1.1 Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS

W badaniu Chapple 2011 wykazano, że stosowanie sylodosyny i tamsulosyny w populacji ITT związane było ze zbliżoną zmianą wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej (-7,0 pkt vs -6,7 pkt, różnica: -0,3 pkt [95%CI: -1,0; 0,4]). Wyniki uzyskane w populacji *Per Protocol* były zbliżone (-7,0 pkt vs -6,7 pkt, różnica: -0,4 pkt [95%CI: -1,1; 0,4]).

W badaniu Pande 2014 zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=-0,70 pkt [95%CI: -3,17; 1,77], p=ns).

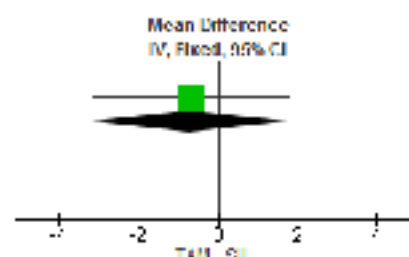
Tabela 22. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w badaniu Pande 2014.

	Liczba badań	N _i /N _e	MD* [95%CI]	p
Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS	1	26/27	-0,70 [-3,17; 1,77]	ns

* wartości w pkt.

Ryc. 6. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w badaniu Pande 2014 (MD).

Study or Subgroup	SIL		TAM		Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Mean	SD			
5.1.1 Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS							
Panda 2014	-11,7	4,77	9,6	4,75	27	100,0%	-0,70 [-3,17, 1,77]
Subtotal (95% CI)			26		27	100,0%	-0,70 [-3,17, 1,77]
I-squared=0; Not applicable							
Test for heterogeneity: I ² =0,00; p=0,50							



5.1.2 Odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS

W badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS zdefiniowano jako poprawa wyniku kwestionariusza IPSS o co najmniej 25%. W badaniu Pande 2014 oceniano odsetki chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* <8 pkt).

W badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score* (poprawa wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* o co najmniej 25%) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=1,02 [95%CI: 0,92; 1,13], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,08], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na).

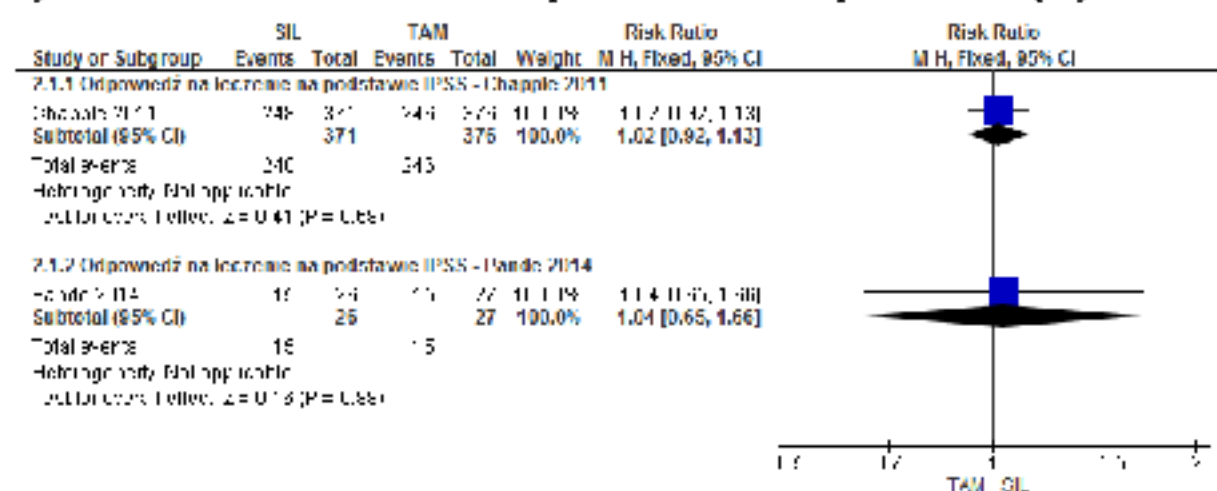
W badaniu Pande 2014 odsetki chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* <8 pkt) na koniec badania

były zbliżone w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=1,04 [95%CI: 0,65; 1,66], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,25; 0,29], p=ns; NNT₁₂ = na).

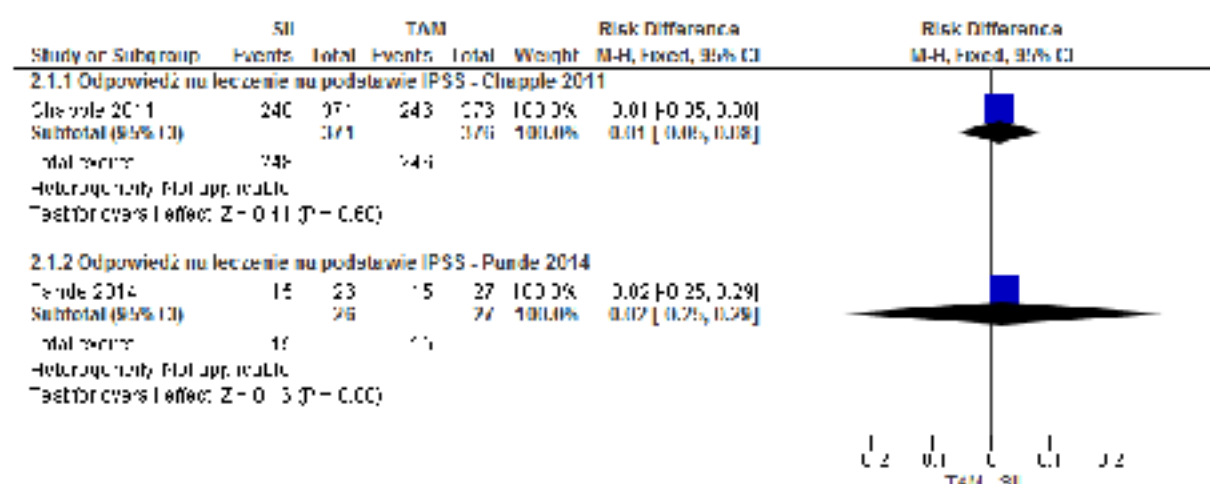
Tabela 23. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS w badaniu Chapple 2011.

	Liczba badań	N _i /N _s	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS – Chapple 2011	1	371/376	1,02 [0,92; 1,13]	ns	0,01 [-0,05; 0,08]	ns	na
Odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS – Pande 2014	1	26/27	1,04 [0,65; 1,66]	ns	0,02 [-0,25; 0,29]	ns	na

Ryc. 7. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS (RR).



Ryc. 8. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS (RD).



5.1.3 Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej fazy wypełniania pęcherza

W badaniu Chapple 2011 zmiana wyniku podskali kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczącej fazy wypełniania pęcherza (pytania 2, 4 i 7) od wartości początkowej była zbliżona w grupach sylodosyny i tamsulosyny (-2,5 pkt vs -2,4 pkt; różnica: p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji).

5.1.4 Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej fazy opróżniania pęcherza

W badaniu Chapple 2011 obserwowano porównywalną zmianę wyniku podskali kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczącej fazy opróżniania pęcherza (pytania 1, 3, 5 i 6) od wartości początkowej w grupach sylodosyny i tamsulosyny (-4,5 pkt vs -4,2 pkt; różnica: p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji).

5.1.5 Zmiana częstości oddawania moczu w nocy

W badaniu Chapple 2011 w subpopulacji chorych z nykturią na początku badania (oddawanie moczu co najmniej 2 razy w ciągu nocy na podstawie pytania 7 w kwestionariuszu *International Prostate Symptom Score*; n=764) zmniejszenie częstości oddawania moczu w nocy było zbliżone w grupach sylodosyny i tamsulosyny (-0,9 pkt vs -0,8 pkt, p=0,314).

5.1.6 Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego

W badaniu Chapple 2011 w grupach sylodosyny i tamsulosyny obserwowano zbliżone zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) na koniec badania (3,77 ml/s vs 3,53 ml/s; różnica: p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji).

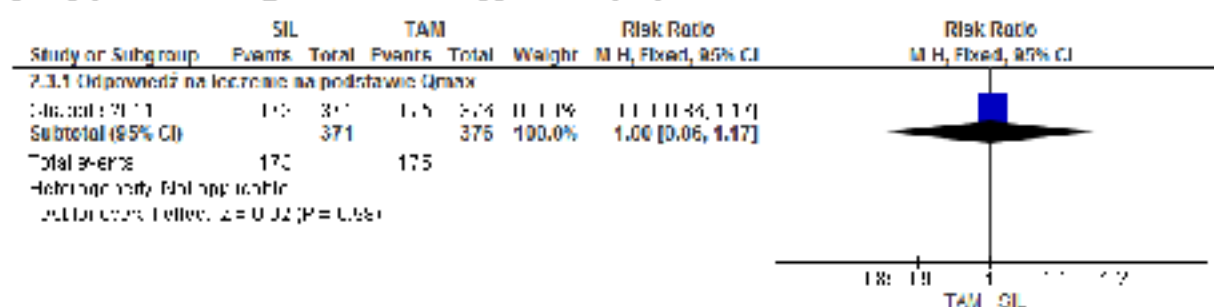
5.1.7 Odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego

W badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego Q_{max} (wzrost $Q_{max} \geq 30\%$) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=1,004 [95%CI: 0,86; 1,17], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNT_{12tyg}=na).

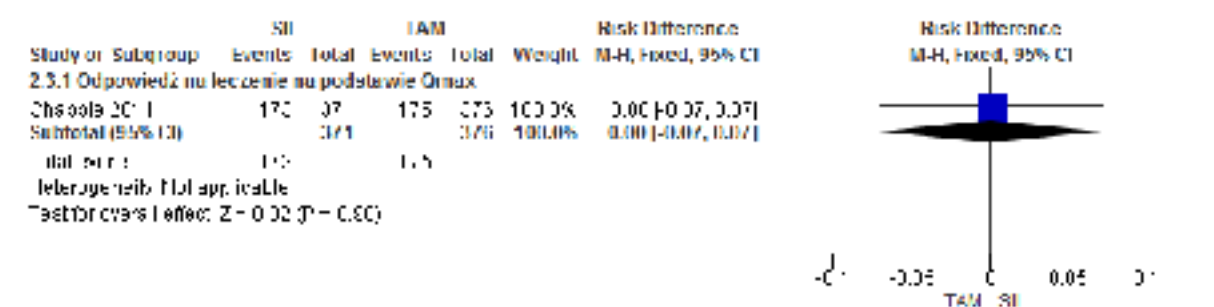
Tabela 24. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego w badaniu Chapple 2011.

	Liczba badań	N_1/N_2	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS	1	371/376	1,004 [0,86; 1,17]	ns	0,001 [-0,07; 0,07]	ns	na

Ryc. 9. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego w badaniu Chapple 2011 (RR).



Ryc. 10. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego w badaniu Chapple 2011 (RD).



5.1.8 Ocena parametrów uroflowmetrycznych

W badaniu Pande 2014 podano mediany i przedziały międzykwartylowe wartości parametrów uroflowmetrycznych na początku i na końcu badania (patrz poniższa tabela).

W badaniu Pande 2014 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach parametrów uroflowmetrycznych (maksymalny przepływ cewkowy, średni przepływ cewkowy, objętość mikcji, czas mikcji, czas przepływu, maksymalny czas przepływu) na początku i na końcu badania pomiędzy grupami sylodosyny i tamsulosyny.

Tab. 25. Analiza skuteczności SIL vs TAM – parametry uroflowmetryczne w badaniu Pande 2014.

	SIL, n=26	TAM, n=27	p
Maksymalny przepływ cewkowy, ml/s, mediana (IQR)			
Na początku badania	15,5 (12-20,5)	15,9 (12,90-21,90)	0,278
Na koniec badania	15,8 (9,10-20,30)	16,4 (14,0-25,0)	0,108
Średni przepływ cewkowy, ml/s, mediana (IQR)			
Na początku badania	7,3 (5,70-9,10)	7,4 (6,3-11)	0,232
Na koniec badania	7,5 (4,60-10,0)	7,8 (5,4-12)	0,085
Objętość mikcji, ml, mediana (IQR)			
Na początku badania	345 (209-440)	361 (235-462,0)	0,689
Na koniec badania	252 (201-450)	310 (211-438)	0,589
Czas mikcji, s, mediana (IQR)			
Na początku badania	47 (31,20-72)	48 (33-64)	0,700
Na koniec badania	55,8 (30-85)	46 (32-51)	0,081
Czas przepływu, s, mediana (IQR)			
Na początku badania	41,30 (28-56)	42 (31-64)	0,923
Na koniec badania	49 (29-69)	41 (31-47)	0,051
Maksymalny czas przepływu, s, mediana (IQR)			
Na początku badania	9 (7-14,8)	11 (6,8-14)	0,723
Na koniec badania	10 (7-13)	10 (7-15)	0,646

SIL – sylodasyna; TAM – tamsulosyna; IQR – przedział międzykwartylowy (ang. *interquartile range*).

5.1.9 Zmiana wielkości prostaty

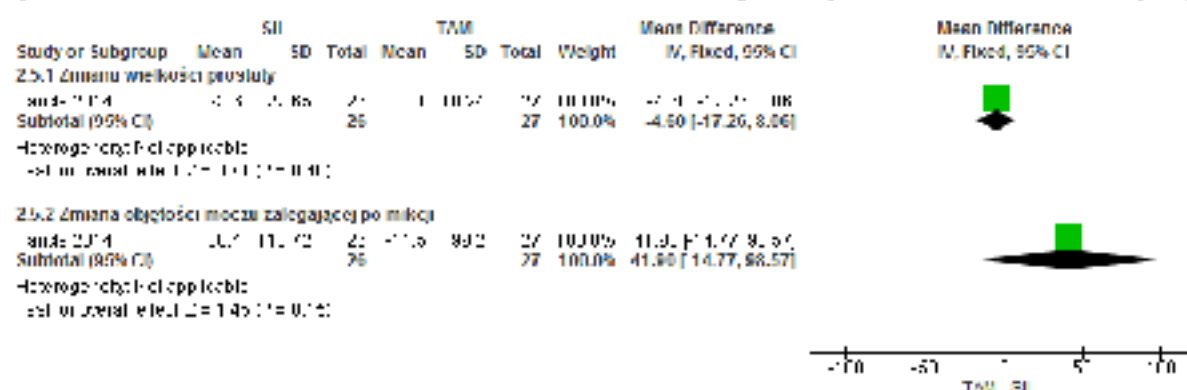
W badaniu Pande 2014 zarówno zmiana wielkości prostaty oceniana w badaniu ultrasonograficznym jak i zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji były porównywalne w grupach sylodosyny i tamsulosyny (odpowiednio: MD=-4,60 ml [95%CI: -17,26; 8,06], p=ns oraz MD=41,90 ml [95%CI: -14,77; 98,57], p=ns).

Tabela 26. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wielkości prostaty w badaniu Pande 2014.

	Liczba badań	N _i /N _s	MD* [95% CI]	p
Zmiana wielkości prostaty	1	26/27	-4,60 [-17,26; 8,06]	ns
Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji	1	26/27	41,90 [-14,77; 98,57]	ns

* wartości w ml.

Rycina 11. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wielkości prostaty w badaniu Pande 2014 (MD).



5.1.10 Ocena funkcji seksualnych

W badaniu Pande 2014 funkcje seksualne oceniano przy pomocy 6-stopniowej skali (brak opisu skali w publikacji z badania). W badaniu wykazano, że stosowanie sylodosyny związane było z istotnie statystycznie gorszą oceną funkcji seksualnych na koniec badania w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny (zmiana: 1,5 pkt vs 0 pkt, p=0,039).

Tabela 27. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana oceny funkcji seksualnych w badaniu Pande 2014.

	SIL, n=26	TAM, n=27	p
Zmiana oceny funkcji seksualnych, pkt, mediana (IQR)			
Na początku badania	0 (0-0)	0 (0-0)	0,488
Na koniec badania	1,5 (0-4,0)	0 (0-0)	0,039

SIL – sylodosyna; TAM – tamsulosyna; IQR – przedział międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*).

5.1.11 Jakość życia

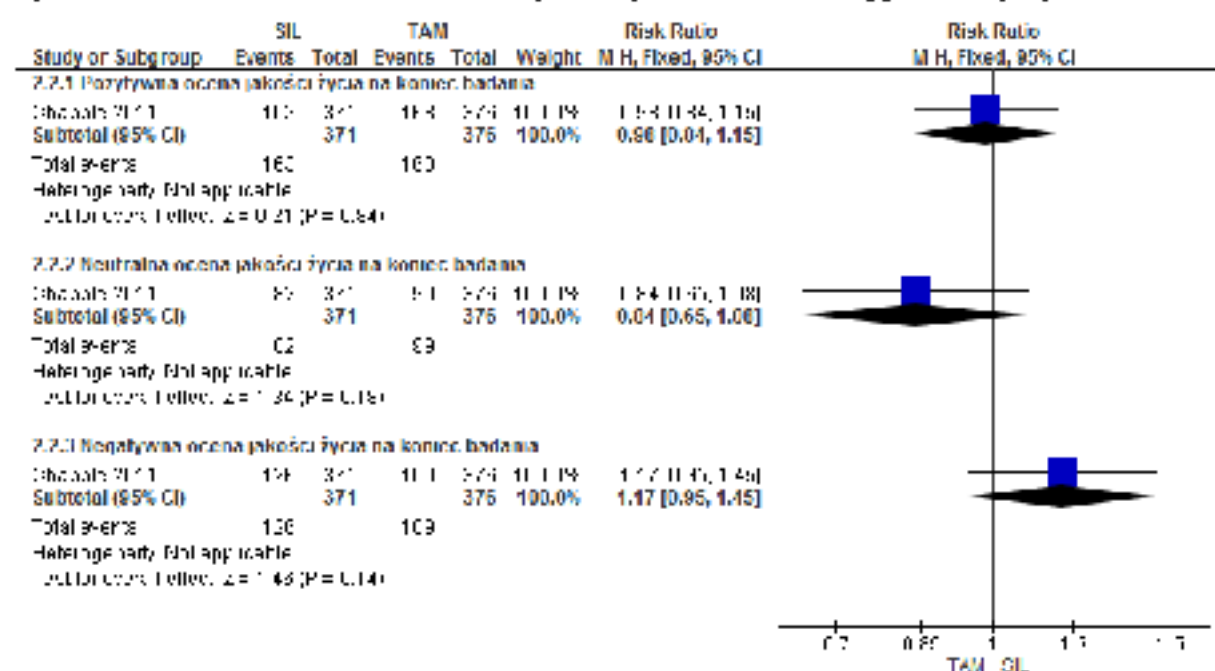
W badaniu Chapple 2011 zmiana jakości życia ocenianej na podstawie pytania 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (-1,1 pkt vs -1,1 pkt, p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji).

Pozytywna, neutralna i negatywna ocena jakości życia związanej z objawami ze strony układu moczowego (odpowiednio: 0-2, 3 i 4-6 pkt w pytaniu 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*) na koniec badania występowały ze zbliżoną częstością w grupach sylodasyny i tamsulosyny (odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,84; 1,15], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNT_{12tyg}=na; RR=0,84 [95%CI: 0,65; 1,08], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,10; 0,02], p=ns; NNT_{12tyg}=na oraz RR=1,17 [95%CI: 0,95; 1,45], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns; NNT_{12tyg}=na).

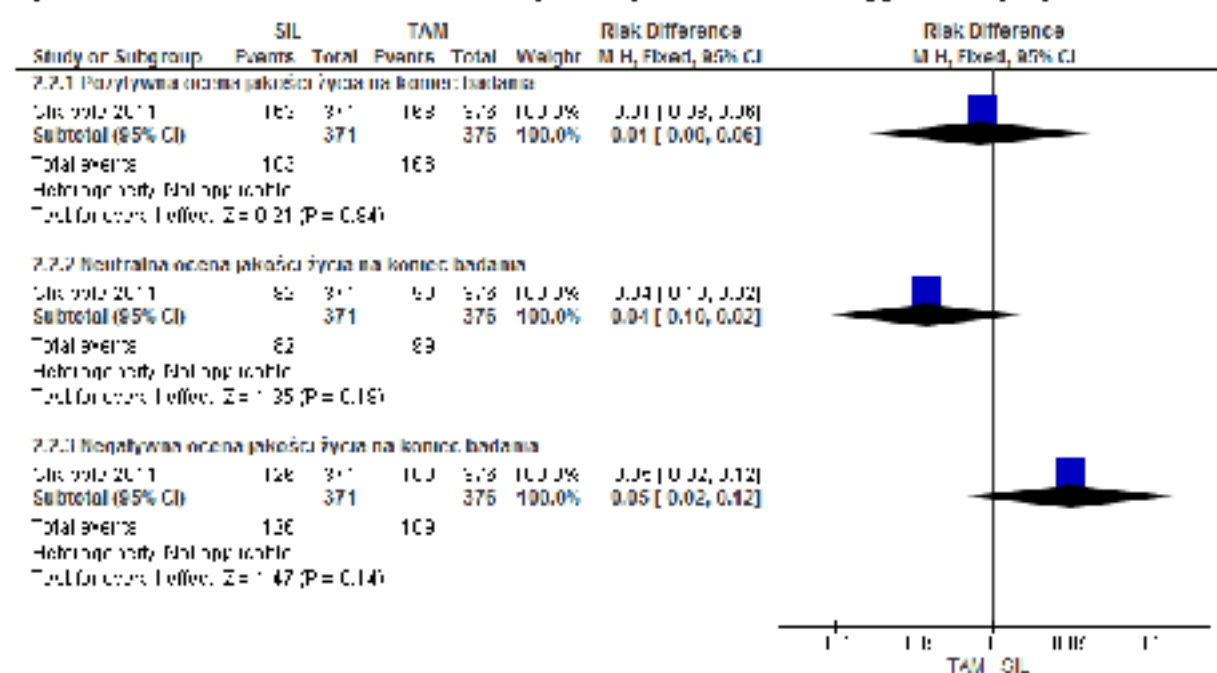
Tabela 28. Analiza skuteczności SIL vs TAM – jakość życia w badaniu Chapple 2011.

	Liczba badań	N ₁ /N _n	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Pozytywna ocena jakości życia	1	371/376	0,98 [0,84; 1,15]	ns	-0,01 [-0,08; 0,06]	ns	na
Neutralna ocena jakości życia	1	371/376	0,84 [0,65; 1,08]	ns	-0,04 [-0,10; 0,02]	ns	na
Negatywna ocena jakości życia	1	371/376	1,17 [0,95; 1,45]	ns	0,05 [-0,02; 0,12]	ns	na

Ryc. 12. Analiza skuteczności SIL vs TAM – jakość życia w badaniu Chapple 2011 (RR).



Ryc. 13. Analiza skuteczności SIL vs TAM – jakość życia w badaniu Chapple 2011 (RD).



6 Ocena bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa stosowania syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny oceniano na podstawie wyników 2 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011 i Pande 2014), natomiast w porównaniu ze stosowaniem placebo - również na podstawie 3 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011 i Marks 2009; badania NCT00224107 i NCT00224120).

Skuteczność w badaniach oceniano po 12 tygodniach leczenia. W ramach dodatkowych dowodów naukowych (rozdz. 6.3) przedstawiono wyniki przedłużonej obserwacji chorych po zakończeniu badania Marks 2009 (badań NCT00224107 i NCT00224120), podczas której wszyscy włączeni chorzy otrzymywali syldosynę w dawce 8 mg/d. Okres obserwacji wynosił 9 miesięcy.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED] Syldosyna (Urorec®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, październik 2015).

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) z wiązanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.^{22,23}

Zidentyfikowano komunikat nadestany do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) dotyczący związku syldosyny (Urorec®) ze śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS*). Zgodnie z komunikatem niedawno scharakteryzowany stan chirurgiczny określany jako „śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki” (IFIS) był obserwowany podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów leczonych obecnie lub w przeszłości tamsulosyną, oraz w rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych przy zastosowaniu innych antagonistów receptorów α_1 -adrenergicznych, takich jak alfuzosyna i doksazosyna. Podczas badań klinicznych nad skutecznością syldosyny zaobserwowano jeden przypadek śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki, natomiast po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu w Japonii, w maju 2006 roku, zgłoszono 12 przypadków tego zespołu, co wskazuje, że syldosyna jest również związana z przypadkami IFIS. W czasie oceny przedoperacyjnej zespół chirurgów-okulistów i zespół operacyjny powinien ustalić, czy pacjenci zakwalifikowani do operacji zaćmy są lub byli wcześniej leczeni syldosyną, w celu zapewnienia dostępności odpowiednich środków zaradczych w razie wystąpienia IFIS podczas operacji.²⁴

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane tęcznie;

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zgony;
- poszczególne zdarzenia niepożądane;
- poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca.

Wyniki z badań klinicznych dotyczące bezpieczeństwa zebrano w poniższych tabelach.

W badaniach analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu Chapple 2011 do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, natomiast w badaniach Pande 2014 i Marks 2009 - wszystkich chorych randomizowanych.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Analizę odsetków chorych, którzy przegrali badanie oraz powodu przerywania badania przedstawiono w rozdz. 4.2.6.

Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa: SIL vs TAM/PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN łącznie, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Ciężkie ZN łącznie, n (%)	Ciężkie ZN związane z leczeniem, n (%)	Zgony, n (%)
Chapple 2011				*		**
SIL	381	133 (34,9)	8 (2,1)	bd	2 (0,5)	bd
TAM	384	111 (28,9)	4 (1,0)	bd	1 (0,3)	bd
PLA	190	46 (24,2)	3 (1,6)	bd	0 (0)	bd
Pande 2014						
SIL	26	12 (46,2)	bd	bd	bd	bd
TAM	27	10 (37,0)	bd	bd	bd	bd
Marks 2009						
		†				
SIL	466	257 (55,2)	30 (6,4)	6 (1,3)	1 (0,2)	bd
PLA	457	168 (36,8)	10 (2,2)	7 (1,5)	0 (0)	bd

SIL – sylodosyna; TAM – tamsulosyna; PLA – placebo; ZN – zdarzenia niepożądane; * ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy); ** zgon wystąpił u 2 chorych (brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy), oba zgony zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem; † u chorych z grupy sylodosyny wystąpiło łącznie 462 zdarzeń niepożądanych, natomiast u chorych z grupy placebo – łącznie 259 zdarzeń niepożądanych.

Tah. 30. Analiza bezpieczeństwa: SIL vs TAM/PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Wytrysk wsteczny, n (%)	Ból głowy, n (%)	Zawroty głowy, n (%)	Niedociśnienie ortostatyczne, n (%)	Biegunka, n (%)	Zapalenie nosogardzieli, n (%)	Przekrwienie błony śluzowej nosa, n (%)	Brak wytrysku powodujący przerwanie leczenia, n (%)
Chapple 2011									
SIL	381	54 (14,2)	11 (2,9)	bd	bd	bd	bd	bd	5 (1,3)
TAM	384	8 (2,1)	21 (5,5)	bd	bd	bd	bd	bd	1 (0,3)
PLA	190	2 (1,1)	9 (4,7)	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)
Pande 2014									
				Zawroty głowy lub niedociśnienie ortostatyczne, n (%)					
SIL	26	3 (11,5)	bd	0 (0)		bd	bd	bd	bd
TAM	27	0 (0)	bd	3 (11,1)		bd	bd	bd	bd
Marks 2009									
SIL	466	131 (28,1)	11 (2,4)	15 (3,2)	12 (2,6)	12 (2,6)	11 (2,4)	10 (2,1)	bd
PLA	457	4 (0,9)	4 (0,9)	5 (1,1)	7 (1,5)	7 (1,5)	10 (2,2)	1 (0,2)	bd

SIL – sylodosyna; TAM – tamsulosyna; PLA – placebo; ZN – zdarzenia niepożądane.

6.1 Syldosyna vs tamsulosyna

6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

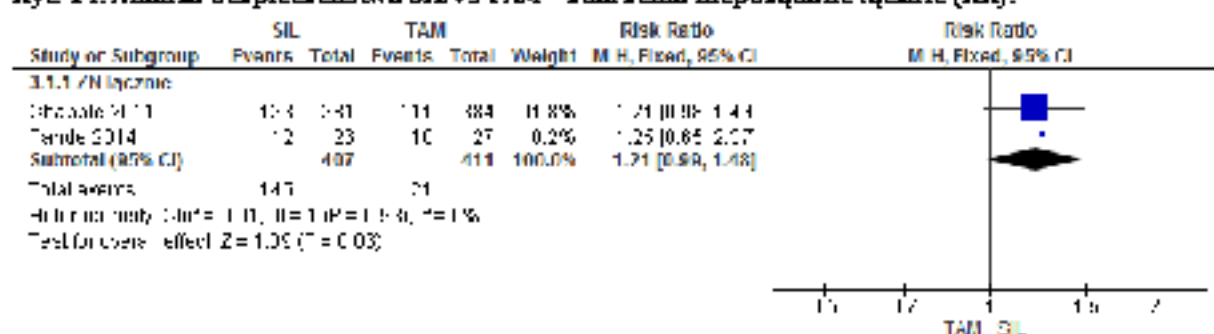
Metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały ze zbliżoną częstością w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=1,21 [95%CI: 0,99; 1,48], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,002; 0,13], p=ns; NNH_{12 tyg}=na).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań

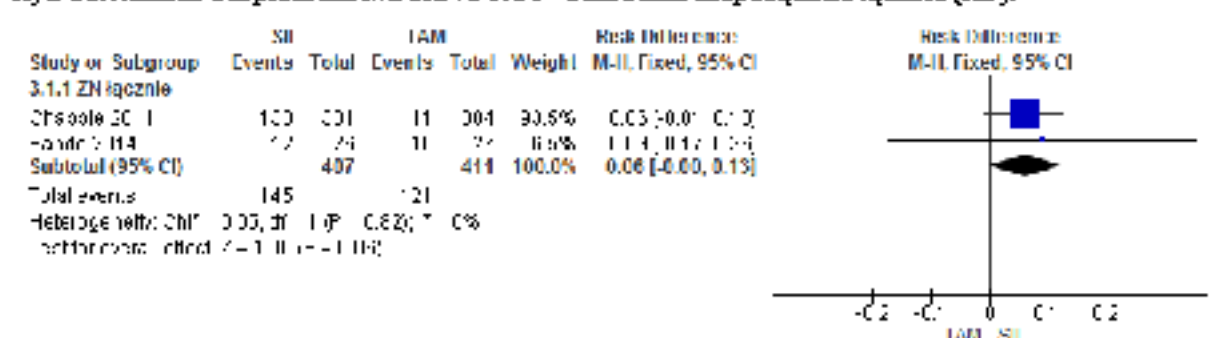
Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane łącznie.

	Liczba badań	N _i /N _e	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	2	407/411	1,21 [0,99; 1,48]	ns	0,06 [-0,002; 0,13]	ns	na

Ryc. 14. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane łącznie (RR).



Ryc. 15. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



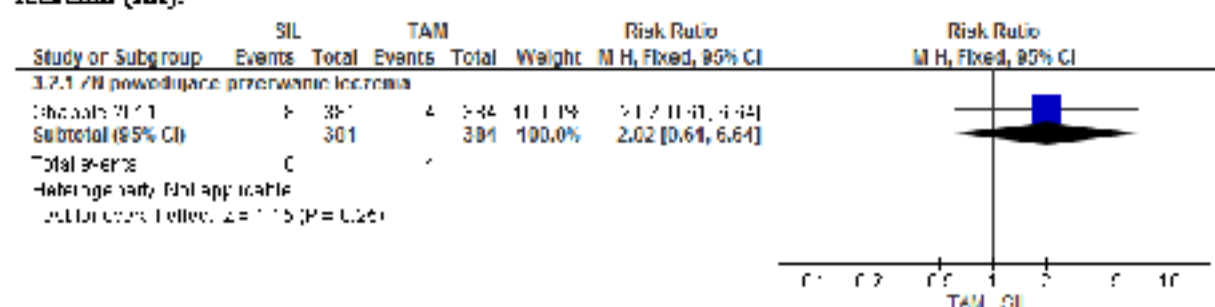
6.1.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

W badaniu Chapple 2011 wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=2,02 [95%CI: 0,61; 6,64], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg}=na).

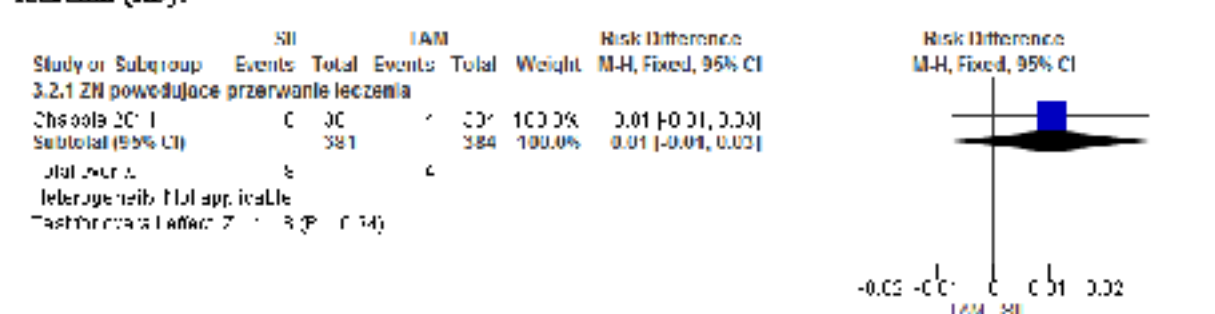
Tabela 32. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

	Liczba badań	N _i /N _o	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia	1	381/384	2,02 [0,61; 6,64]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Ryc. 16. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).



Ryc. 17. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.1.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu Chapple 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy).

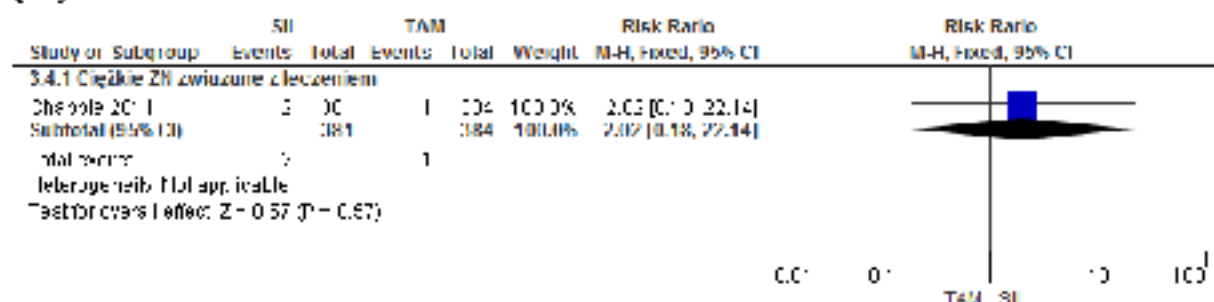
6.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu Chapple 2011 wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały ze zbliżoną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=2,02 [95%CI: 0,18; 22,14], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na).

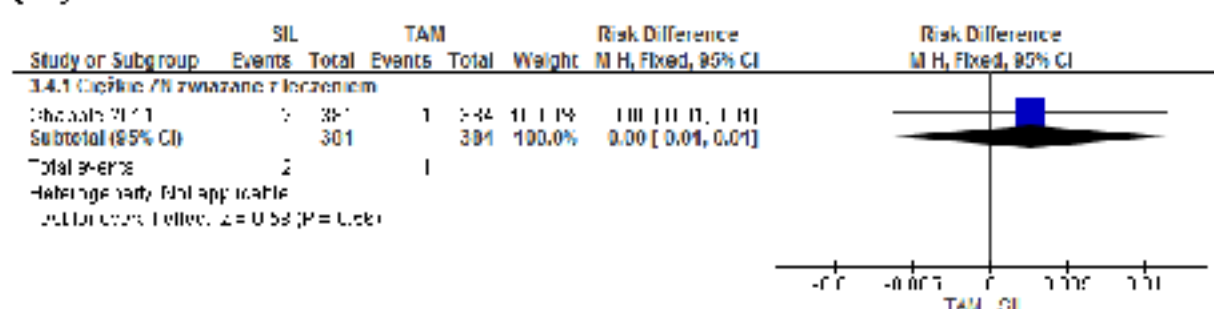
Tabela 33. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

	Liczba badań	N _i /N _e	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie ZN związane z leczeniem	1	381/384	2,02 [0,18; 22,14]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na

Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR).



Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



6.1.5 Zgony

W badaniu Chapple 2011 zgony wystąpiły u 2 chorych (brak danych do tych dotyczących przydziału chorych do grupy). Oba zgony zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem.

6.1.6 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że **wytrysk w stecznik** występował istotnie statystycznie częściej w grupie syldosyny niż w grupie tamsulosyny (RR=6,83 [95%CI: 3,37; 13,85], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,08; 0,16], p<0,00001; NNH_{12 tyg}=8 [95%CI: 6; 11]).

W badaniu Chapple 2011 ból głowy występował częściej w grupie tamsulosyny, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,53 [95%CI: 0,26; 1,08], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; 0,002], p=ns; NNH_{12 tyg}=na).

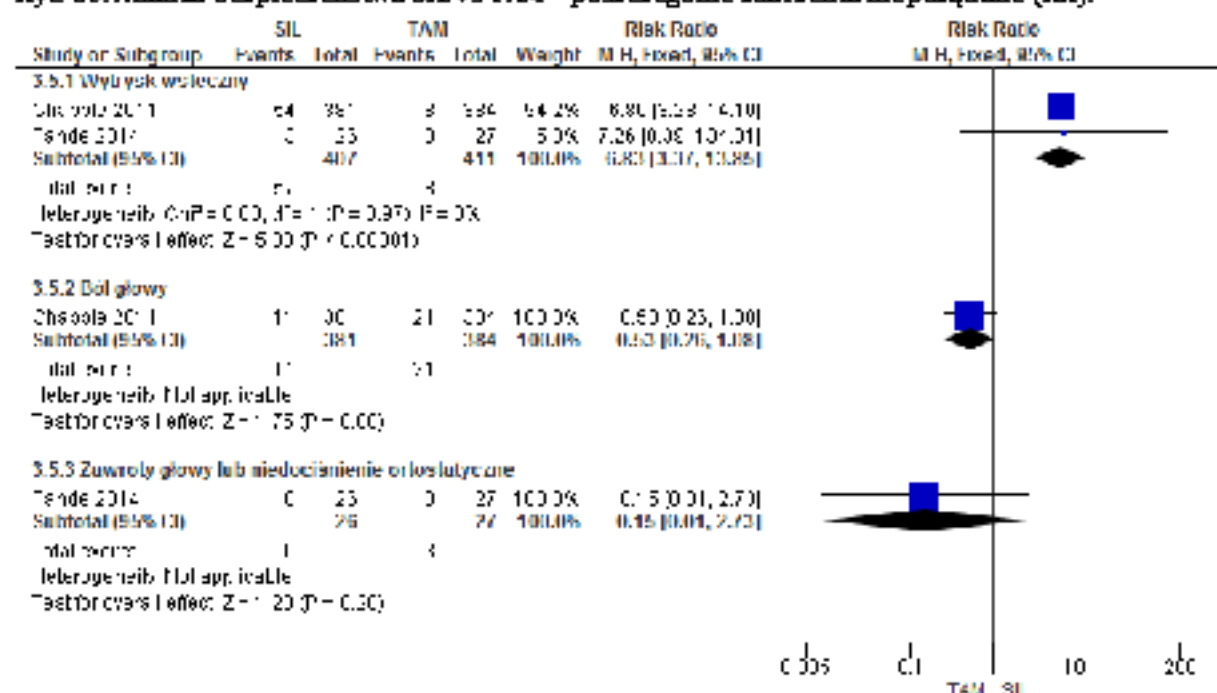
W badaniu Pande 2014 częstość występowania zawrotów głowy lub niedociśnienia ortostatycznego była większa w grupie tamsulosyny, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,73], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,24; 0,02], p=ns; NNH_{1ztyg}=na).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

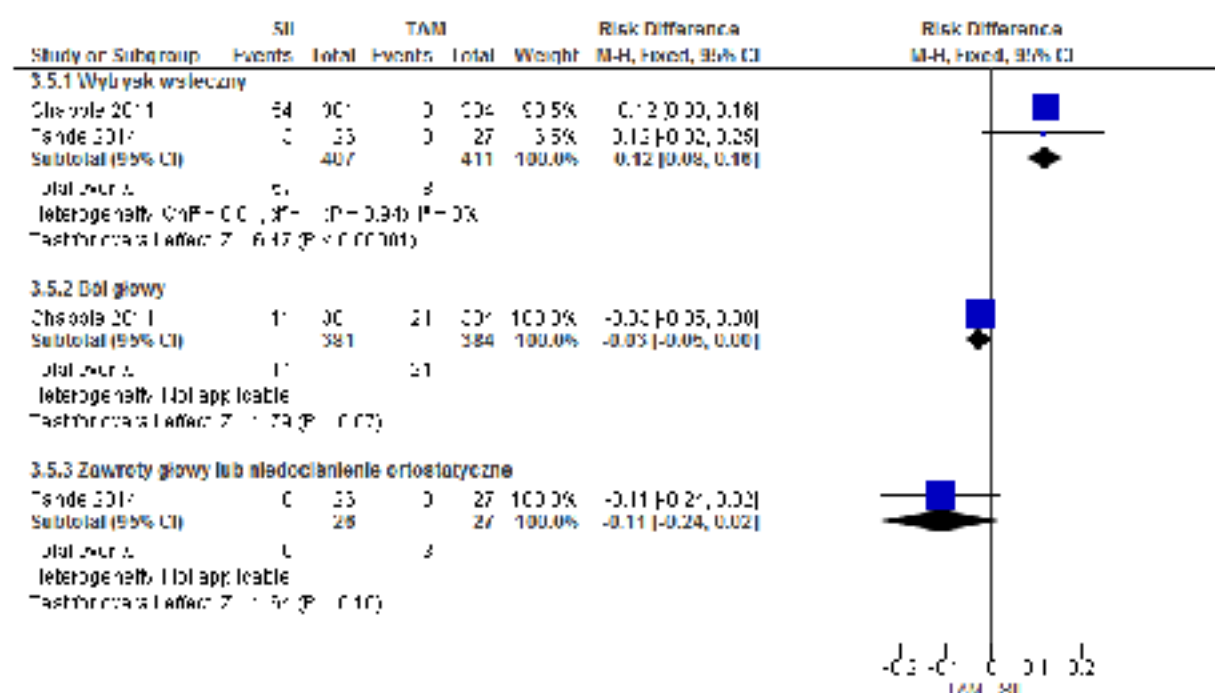
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane.

	Liczba badań	N _i /N _t	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Wytrysk wsteczny	2	394/411	6,83 [3,37; 13,85]	<0,00001	0,12 [0,08; 0,16]	<0,00001	8 [6; 11]
Ból głowy	1	381/384	0,53 [0,26; 1,08]	ns	-0,03 [-0,05; 0,002]	ns	na
Zawroty głowy lub niedociśnienie ortostatyczne	1	26/27	0,15 [0,01; 2,73]	ns	-0,11 [-0,24; 0,02]	ns	na

Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane (RR).



Ryc. 21. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



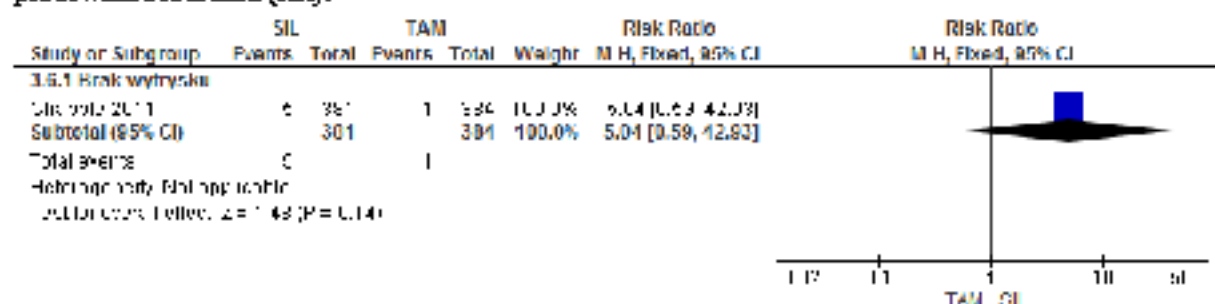
6.1.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

W badaniu Chappelle 2011 częstości występowania braku wytrysku powodującego przerwanie leczenia były porównywalne w grupach sylodasyny i tamsulosyny (RR=5,04 [95%CI: 0,59; 42,93], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,002; 0,02], p=ns; NNH_{12tyg}=na).

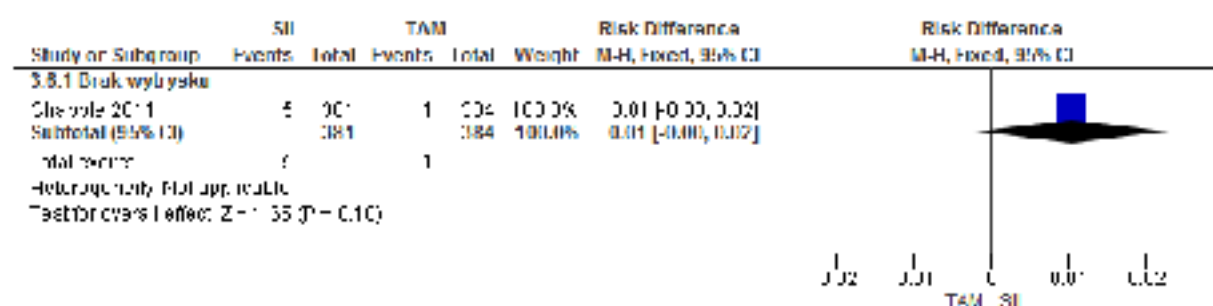
Tabela 35. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

	Liczba badań	N _i /N _j	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Brak wytrysku	1	381/384	5,04 [0,59; 42,93]	ns	0,01 [-0,002; 0,02]	ns	na

Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).



Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.1.8 Zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca

W badaniu Chapple 2011 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach ciśnienia krwi i częstości akcji serca pomiędzy grupami sylodosyny i tamsulosyny (patrz poniższa tabela).

Tah. 36. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciśnienie krwi i częstość akcji serca w badaniu Chapple 2011.

	SIL, n=381	TAM, n=384	SIL vs TAM, różnica [95% CI], p
Skraczone ciśnienie krwi w pozycji leżącej, zmiana od wartości początkowej	-1,8	-2,2	0,4 [-0,9; 1,7], p=0,536
Rozkurczone ciśnienie krwi w pozycji leżącej, zmiana od wartości początkowej	-1,0	-1,6	0,7 [-0,2; 1,5], 0,132
Częstość akcji serca, zmiana od wartości początkowej	0,8	1,3	-0,5 [-1,5; 0,5], p=0,340

SIL – sylodosyna; TAM – tamsulosyna.

6.2 Sylodosyna vs placebo

6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

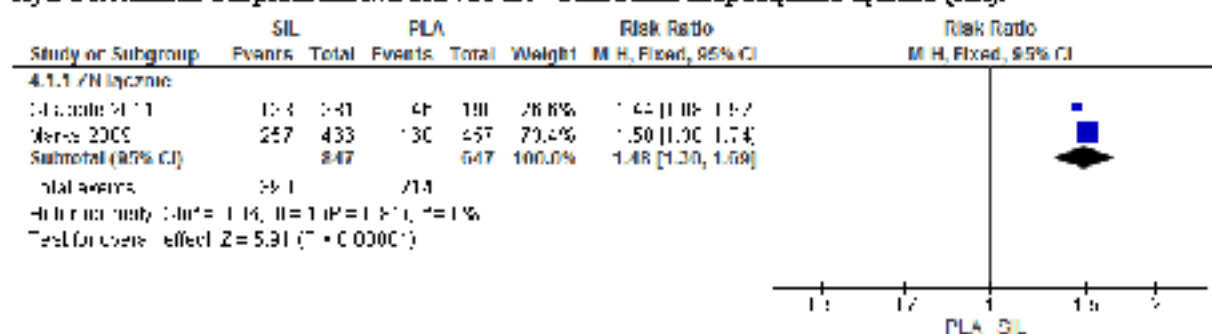
Metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała, że **zdarzenia niepożądane łącznie** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie sylodosyny niż w grupie placebo (RR=1,48 [95%CI: 1,30; 1,69], p<0,00001; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,21], p<0,00001; NNH_{12tyg}=6 [95%CI: 4; 9]).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań

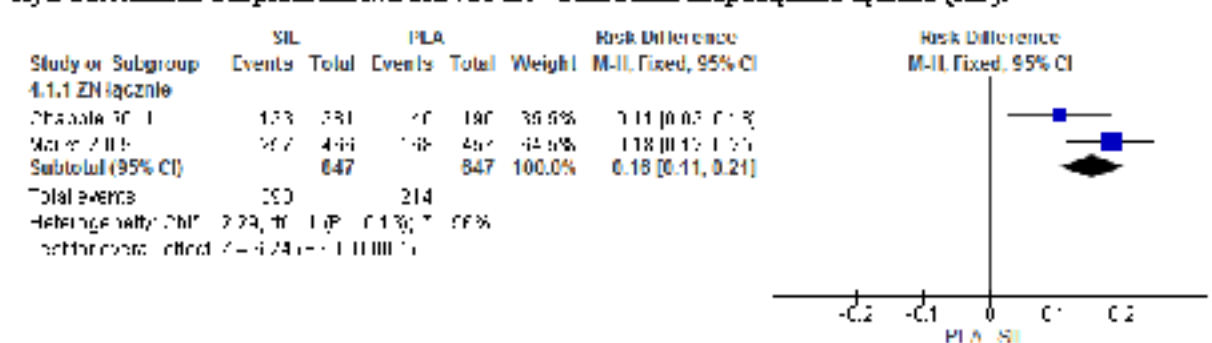
Tabela 37. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.

	Liczba badań	N _i /N _n	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	2	847/647	1,48 [1,30; 1,69]	<0,00001	0,16 [0,11; 0,21]	<0,00001	6 [4; 9]

Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie (RR).



Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.2.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia** w grupie sylodasyny niż w grupie placebo (RR=2,48 [95%CI: 1,35; 4,59], p=0,004; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,06], p=ns; NNH_{12tyg}=na).

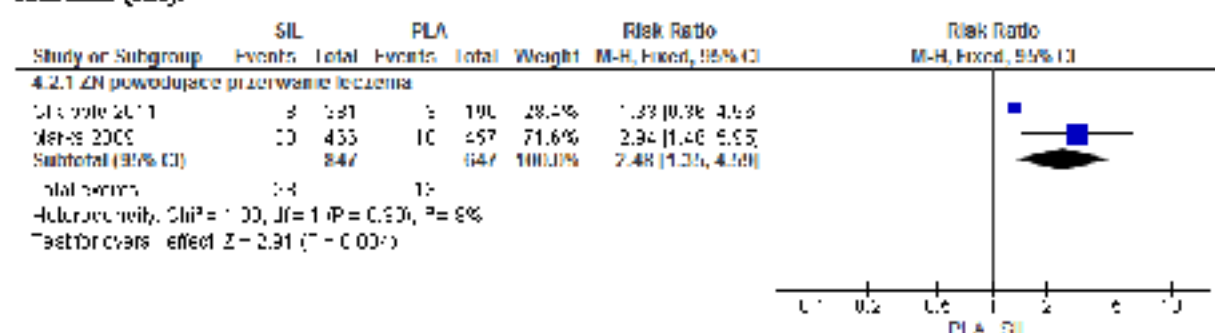
Dla parametru RD, z powodu dużej heterogeniczności (I²>70%), zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla parametru RR nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki istotne statystycznie na niekorzyść sylodasyny uzyskano jedynie w badaniu Marks 2009. W badaniu Chapple 2011 częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia była porównywalna w grupach sylodasyny i placebo.

Tabela 38. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

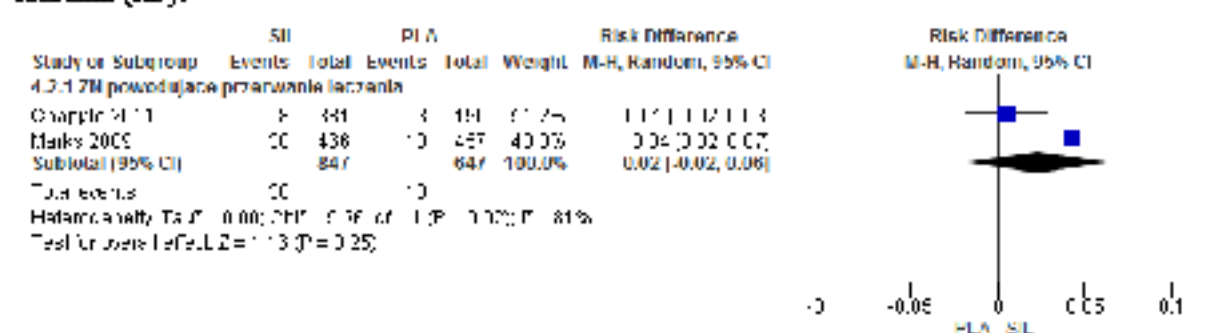
	Liczba badań	N ₁ /N ₂	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia	2	847/647	2,48 [1,35; 4,59]	0,004	0,02 [-0,02; 0,06]*	ns	na

*wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).



Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.2.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

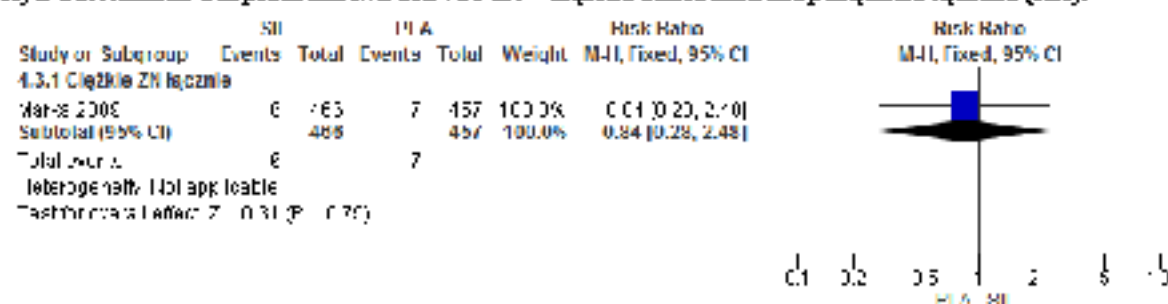
W badaniu Chapple 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy).

W badaniu Marks 2009 wykazano zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie w grupach syldosyny i placebo (RR=0,84 [95%CI: 0,28; 2,48], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNH_{12tyg}=na).

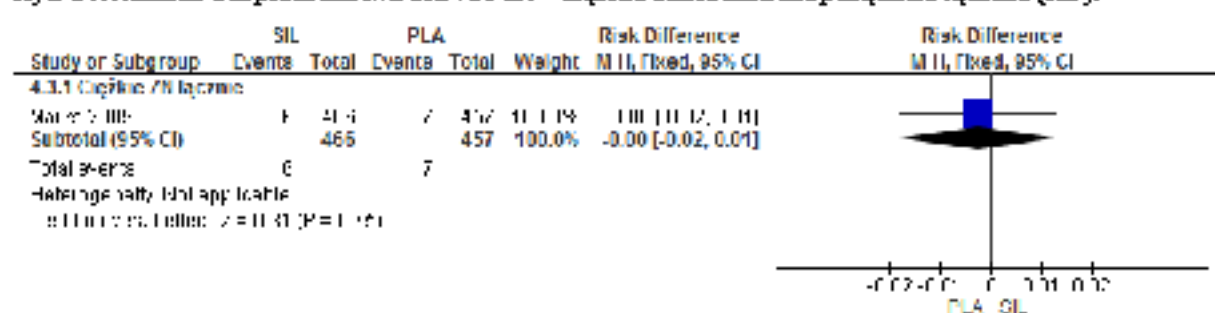
Tabela 39. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

	Liczba badań	N _i /N _e	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie ZN łącznie	1	466/457	0,84 [0,28; 2,48]	ns	-0,002 [-0,02; 0,01]	ns	na

Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RR).



Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

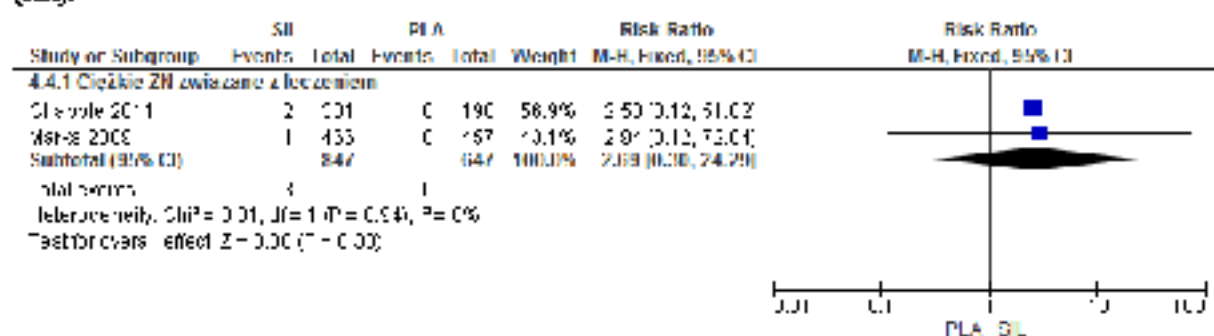
Metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupach syldosyny i placebo (RR=2,69 [95%CI: 0,30; 24,29], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,001; 0,01], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań

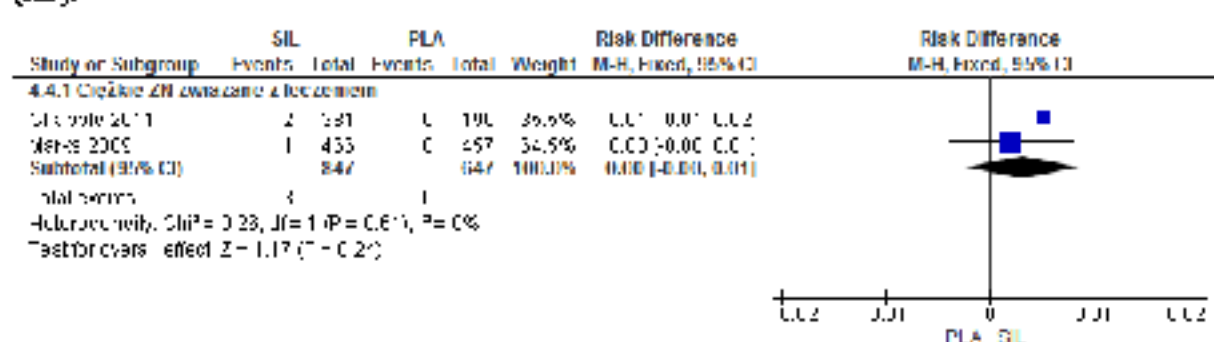
Tabela 40. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

	Liczba badań	N _i /N _e	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie ZN związane z leczeniem	2	847/647	2,69 [0,30; 24,29]	ns	0,003 [-0,001; 0,01]	ns	na

Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR).



Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



6.2.5 Zgony

W badaniu Chapple 2011 zgon wystąpił u 2 chorych (brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy). Oba zgony zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem.

6.2.6 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że **wytrysk w steczny** występował istotnie statystycznie częściej w grupie sylodosyny niż w grupie placebo (RR=24,70 [95%CI: 11,18; 54,55], $p < 0,00001$; RD=0,20 [95%CI: 0,05; 0,35], $p = 0,008$; NNH_{12 tyg}=4 [95%CI: 2; 18]), natomiast częstość występowania bólu głowy była porównywalna w obu grupach (RR=1,22 [95%CI: 0,28; 5,28], $p = ns$; RD=0,001 [95%CI: -0,03; 0,04], $p = ns$; NNH_{12 tyg}=na).

W badaniu Marks 2009 wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania **zawrotów głowy** oraz **przekrwienia błony śluzowej nosa** w grupie sylodosyny (odpowiednio: RR=2,94 [95%CI: 1,08; 8,03], $p = 0,04$; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], $p = 0,03$; NNH_{12 tyg}=47 [95%CI: 25; 384] oraz RR=9,81 [95%CI: 1,26; 76,30], $p = 0,03$; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], $p = 0,006$; NNH_{12 tyg}=51 [95%CI: 30; 184]). Częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego, biegunki i zapalenia nosogardzieli były

zbliżone w grupach syldosyny i placebo (odpowiednio: RR=1,68 [95%CI: 0,67; 4,23], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{12tyg}=na; RR=1,96 [95%CI: 0,74; 5,18], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{12tyg}=na oraz RR=1,08 [95%CI: 0,46; 2,52], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{12tyg}=na).

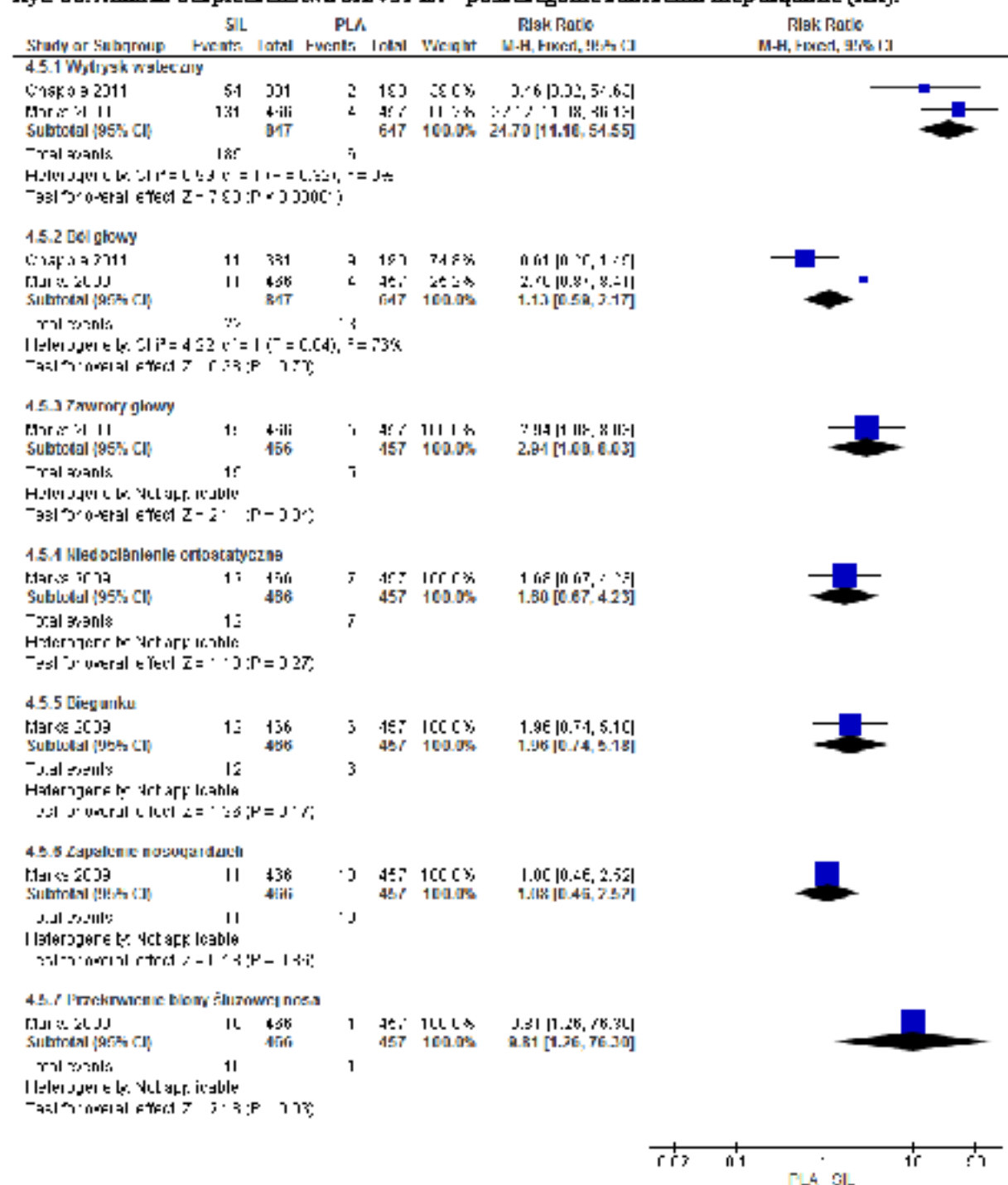
Dla parametrów RR i RD dotyczących bólu głowy oraz dla parametru RD dotyczącego wytrysku wstecznego, z powodu dużej heterogeniczności ($I^2 > 70\%$), zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla parametru RR dotyczącego wytrysku wstecznego nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane

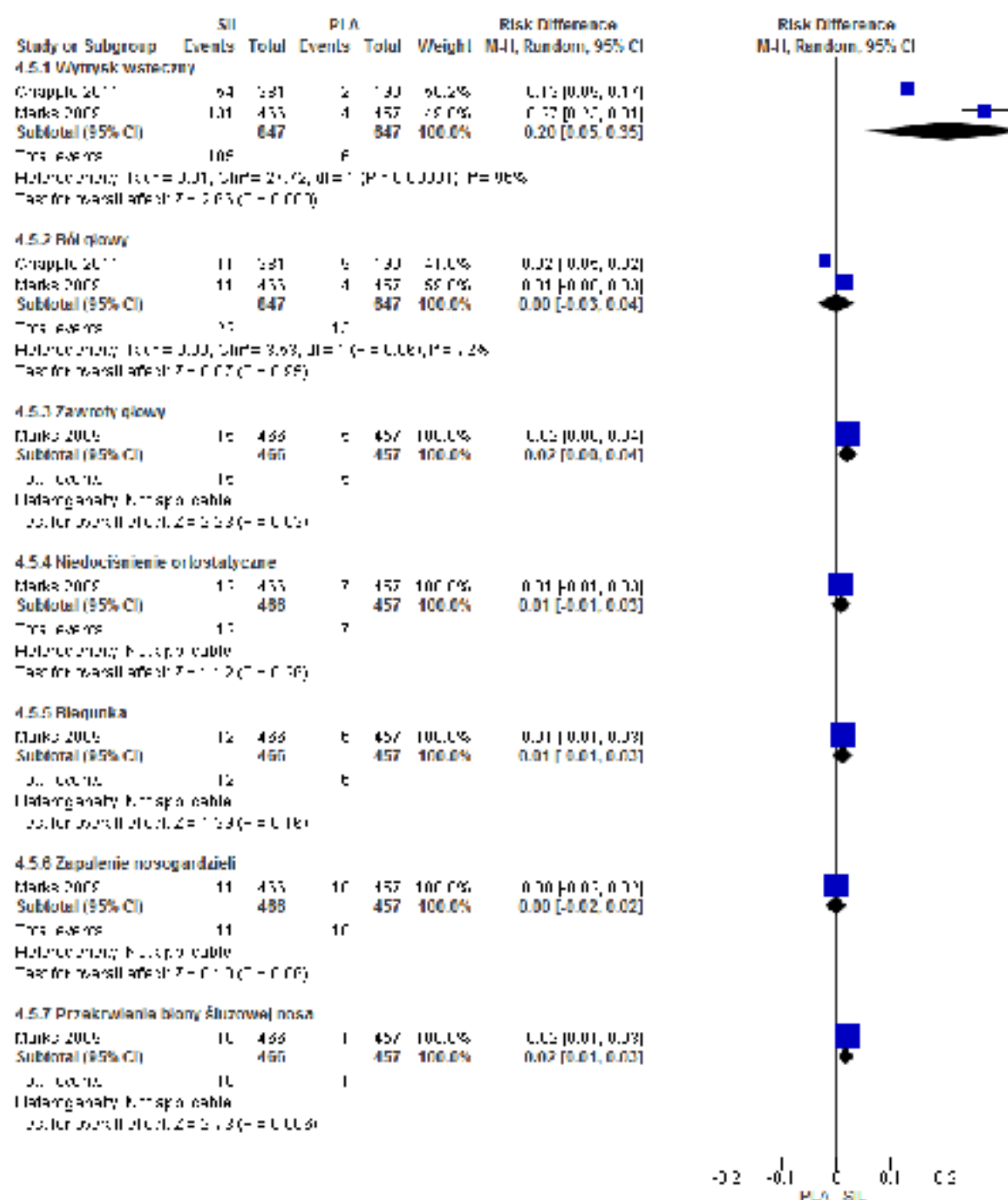
	Liczba badań	N ₁ /N ₂	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Wytrysk wsteczny	2	847/647	24,70 [11,18; 54,55]	<0,00001	0,20 [0,05; 0,35]*	0,008	4 [2; 18]
Ból głowy	2	847/647	1,22 [0,28; 5,28]*	ns	0,001 [-0,03; 0,04]*	ns	na
Zawroty głowy	1	466/457	2,94 [1,08; 8,03]	0,04	0,02 [0,003; 0,04]	0,03	47 [25; 384]
Niedociśnienie ortostatyczne	1	466/457	1,68 [0,67; 4,23]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Biegunka	1	466/457	1,96 [0,74; 5,18]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Zapalenie nosogardzieli	1	466/457	1,08 [0,46; 2,52]	ns	0,002 [-0,02; 0,02]	ns	na
Przełknięcie błony śluzowej nosa	1	466/457	9,81 [1,26; 76,30]	0,03	0,02 [0,01; 0,03]	0,006	51 [30; 184]

* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia nieporządane (RR).



Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



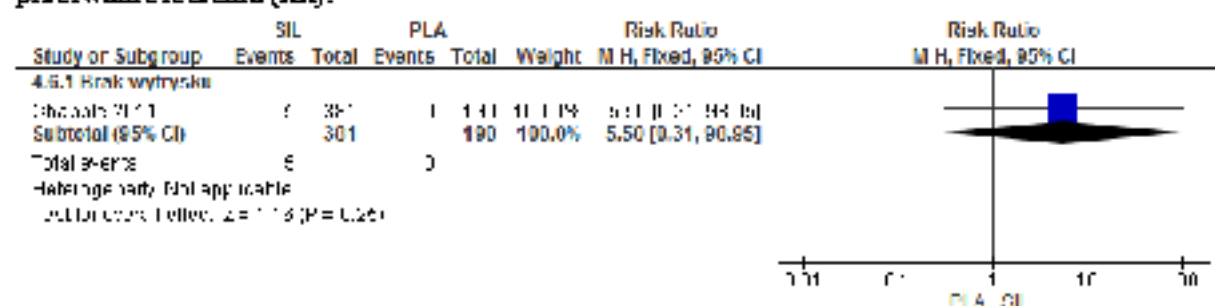
6.2.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

W badaniu Chapple 2011 częstości występowania braku wytrysku powodującego przerwanie leczenia były porównywalne w grupach sylodasyny i placebo (RR=5,50 [95%CI: 0,31; 98,95], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,03], p=ns; NNH_{12tyg}=na).

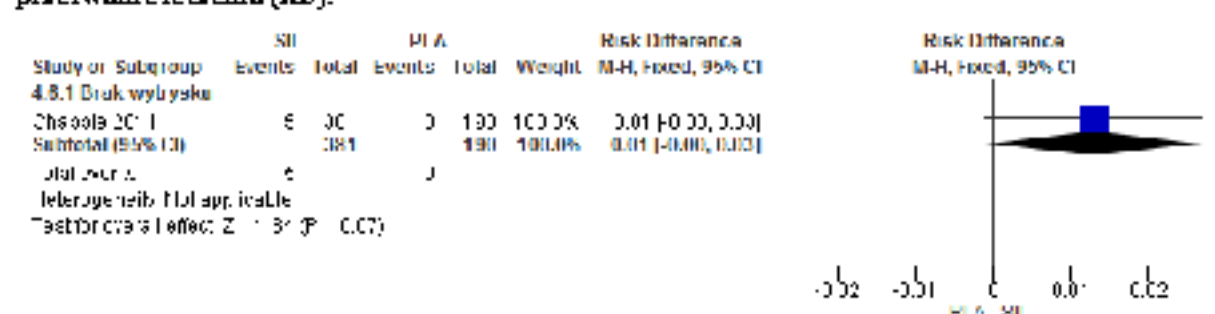
Tah. 42. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

	Liczba badań	N _i /N _j	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Brak wytrysku	1	381/190	5,50 [0,31; 98,95]	ns	0,01 [-0,001; 0,03]	ns	na

Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).



Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.2.8 Zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca

W badaniu Chappelle 2011 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach ciśnienia krwi i częstości akcji serca pomiędzy grupami sylodosyny i placebo (patrz poniższa tabela).

Tah. 43. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciśnienie krwi i częstość akcji serca w badaniu Chappelle 2011.

	SIL, n=381	PLA, n=190	SIL vs PLA, różnica [95% CI], p
Skurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej, zmiana od wartości początkowej	-1,8	-0,4	-1,4 [-3,0; 0,1], p=0,075
Rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej, zmiana od wartości początkowej	-1,0	-0,6	-0,3 [-1,4; 0,7], p=0,515

	SIL, n=381	PLA, n=190	SIL vs PLA, różnica [95% CI], p
Częstość akcji serca, zmiana od wartości początkowej	0,8	1,1	-0,3 [-1,6; 1,0], p=0,643

SIL – sylodosyna; PLA – placebo.

6.3 Dodatkowe dowody naukowe

Badanie Marks 2009b²¹ było długoterminową obserwacją chorych, którzy ukończyli badania NCT00224107 i NCT00224120 opisane w publikacji Marks 2009. Celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa sylodosyny.

Do badania włączono łącznie 661 chorych, spośród których 314 było wcześniej randomizowanych do grupy sylodosyny w badaniach NCT00224107 i NCT00224120 (publikacja Marks 2009), a 347 - randomizowanych do grupy placebo.

Wszystkim chorym podawano sylodosynę w dawce 8 mg/d. Okres obserwacji w badaniu wynosił 9 miesięcy.

Zdarzenia niepożądane obserwowano u 431 chorych (65,2%), łącznie raportowano 924 zdarzenia niepożądane. 263 zdarzenia występujące u 188 chorych (28,4%) zostały uznane za mające związek z leczeniem.

Odsetki chorych ze zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim wynosiły odpowiednio: 50,7%, 29,0% i 5,4%

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 29 chorych (4,4%). Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem.

Zgon wystąpił u 2 chorych.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: wytrysk wsteczny (20,9%), biegunka (4,1%) i zapalenie nosogardzieli (3,6%).

Odsetek chorych z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym był wyższy wśród chorych rozpoczynających leczenie sylodosyną (71,5%) niż u chorych kontynuujących leczenie (58,3%). Wytrysk wsteczny również obserwowano częściej wśród chorych rozpoczynających leczenie sylodosyną (31,1%) niż u chorych kontynuujących leczenie (9,6%). Ponadto odsetki chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu wytrysku wstecznego były większe wśród chorych rozpoczynających leczenie sylodosyną niż u chorych kontynuujących leczenie (odpowiednio: 16,1% vs 9,6% oraz 7,5% vs 1,9%).

Nie obserwowano zaburzeń serca związanych z leczeniem.

We dług autorów badania sylodosyna była dobrze tolerowana w ciągu 9 miesięcy obserwacji chorych z umiarkowanymi do ciężkich objawami ze strony dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Sylodosyna

charakteryzowała się doskonałym profilem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. W badaniu nie obserwowano zaburzeń serca związanych z leczeniem ani wydłużenia odstępu QT. Ponadto odsetek pacjentów z nie dociśnieniem ortostatycznym był niski i zbliżony do obserwowanego dla placebo podczas randomizowanej fazy badania.

7 Ograniczenia

Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne. W badaniu Chapple 2011 syldosynę porównywano z tamsulosyną i placebo, w badaniu Pande 2014 - z tamsulosyną, natomiast w badaniu Marks 2009 - z placebo. W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono wyniki przedłużonej obserwacji chorych po zakończeniu badania Marks 2009 (publikacja Marks 2009b), podczas której wszyscy włączeni chorzy otrzymywali syldosynę w dawce 8 mg/d.

Badania miały charakter 12 tygodniowych obserwacji, co w kontekście specyfiki choroby i szybko pojawiającego się efektu terapeutycznego leku wpływającego na objawy choroby jest wystarczającym horyzontem czasowym.

W badaniach analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu Chapple 2011 do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*, natomiast do analizy bezpieczeństwa - wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu Pande 2014 do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną skuteczności, natomiast do analizy bezpieczeństwa - wszystkich chorych randomizowanych. W badaniu Marks 2009 do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych randomizowanych.

Ze względu na różnice w kryteriach włączenia chorych do badań Chapple 2011 i Pande 2014 (w tym wynik kwestionariusza IPSS ≥ 13 pkt vs wynik kwestionariusza IPSS > 7 pkt), a także ze względu na raportowanie różnych punktów końcowych, nie było możliwe przeprowadzenie metaanaliz dla porównania skuteczności leczenia syldosyną i tamsulosyną.

W przypadku możliwości obliczenia zmiany od wartości początkowych parametrów ocenianych w badaniach wraz z odchyleniami standardowymi, w analizie przedstawiono dane w tej postaci. W przypadku braku danych przedstawiano wartości końcowe.

W badaniu Chapple 2011 podano jedynie odsetki chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS i odpowiedź na leczenie na podstawie Q_{max} . Do obliczenia liczb chorych przyjęto liczebność populacji ITT.

Brak podanych odchyłeń standardowych dotyczących zmian wyniku kwestionariusza IPSS i podskal kwestionariusza IPSS dotyczących faz wypełniania i opróżniania pęcherza w poszczególnych grupach w badaniu Chapple 2011 uniemożliwia analizę porównawczą. W analizie przedstawiono zatem wyniki dostępne w publikacji z badania.

W badaniu Pande 2014 podano mediany i przedziały międzykwartyłowe wartości parametrów uroflowmetrycznych na początku i na końcu badania. Ze względu na brak wartości średniej i odchylenia standardowego nie była możliwa analiza porównawcza.

W niniejszej analizie nie uwzględniono danych oraz badań klinicznych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, gdyż ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, ich wiarygodność może być obniżona.

W odnalezionych opracowaniach wtórnych nie odnaleziono dodatkowych opublikowanych randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia i wykluczenia, co wskazuje na rzetelność przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

8 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jako Ź badani pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

W ramach niniejszej analizy poszukiwano badań bezpořrednio oceniających stosowanie sylodosyny w schemacie dawkowania zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (8 mg podawane raz na dobę) w porównaniu z tamsulosyną w dawce 0,4 mg/d (główny komparator), doksazosyną 4-8 mg/d (komparator alternatywny) lub placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa). W przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie sylodosyny w bezpořrednim porównaniu tylko z jednym z aktywnych komparatorów (tamsulosyna, doksazosyna) nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w porównaniu z drugim komparatorem na podstawie porównania pořredniego, ze względu na niższą wiarygodność dowodów przy założeniu efektu klasy dla wszystkich aktualnie refundowanych leków z grupy blokerów receptora alfa-adrenergicznego. Do analizy nie włączono badań przeprowadzonych w populacji chorych z ostrym zatrzymaniem moczu ze względu na ciężką postać choroby.

Ze względu na duży większy udział tamsulosyny w rynku niż udział doksazosyny (58,26% vs 37,64%) oraz zbliżoną skuteczność obu leków zgodnie z wytycznymi *European Association of Urology* i *American Urological Association*, jako główny komparator dla sylodosyny uznano tamsulosynę, podczas gdy doksazosyna stanowiła komparator alternatywny (dodatkowy). W przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie sylodosyny w bezpořrednim porównaniu z tamsulosyną nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w porównaniu z doksazosyną na podstawie porównania pořredniego.

Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne. W badaniu Chapple 2011 sylodosynę porównywano z tamsulosyną i placebo, w badaniu Pande 2014 - z tamsulosyną, natomiast w badaniu Marks 2009 - z placebo. W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono wyniki przedłużonej obserwacji chorych po zakończeniu badania Marks 2009 (publikacja Marks 2009b), podczas której wszyscy włączeni chorzy otrzymywali sylodosynę w dawce 8 mg/d.

Badania włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badania Chapple 2011 oceniono na 3 punkty, jakość badania Pande 2014 - na 2 punkty, natomiast jakość badania Marks 2009 - na 5 punktów. Krytyczna ocena badania Chapple 2011 wynikała z braku opisu metod zaślepienia oraz braku podania przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach. Krytyczna ocena badania Pande 2014 wynikała z

przeprowadzenia badania metodą pojedynczo ślepej próby oraz z braku podania przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach.

Do badań uwzględnionych w analizie włączono łącznie 1 939 chorych, w tym 879 chorych randomizowanych do grup sylodosyny. Okres obserwacji w badaniach wynosił 12 tygodni.

W badaniach Chapple 2011 i Pande 2014 wykazano zbliżoną skuteczność sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz na dobę i tamsulosyny w dawce 0,4 mg/d, w szczególności w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza IPSS (Chapple 2011, populacja ITT: MD=-0,3 pkt [95%CI: -1,0; 0,4], p=ns; Pande 2014: MD=-0,70 pkt [95%CI: -3,17; 1,77], p=ns), odpowiedzi na leczenie na podstawie IPSS (Chapple 2011: RR=1,02 [95%CI: 0,92; 1,13], p=ns; Pande 2014: RR=1,04 [95%CI: 0,65; 1,66], p=ns) oraz zmiany wyników podskal kwestionariusza IPSS dotyczących faz wypełniania i opróżniania pęcherza (Chapple 2011: odpowiednio -2,5 pkt vs -2,4 pkt, p=ns oraz -4,5 pkt vs -4,2 pkt, p=ns). Dodatkowo wykazano porównywalną zmianę maksymalnego przepływu cewkowego Q_{max} (Chapple 2011: 3,77 ml/s vs 3,53 ml/s, p=ns), porównywalną częstość odpowiedzi na leczenie na podstawie Q_{max} (Chapple 2011: RR=1,004 [95%CI: 0,86; 1,17], p=ns), a także porównywalne zmniejszenie częstości oddawania moczu w nocy w subpopulacji chorych z nykturią na początku badania (Chapple 2011: -0,9 pkt vs -0,8 pkt, p=0,314).

Pozytywna, neutralna i negatywna ocena jakości życia związanej z objawami ze strony układu moczowego (odpowiednio: 0-2, 3 i 4-6 pkt w pytaniu 8 kwestionariusza IPSS) na koniec badania występowały ze zbliżoną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,84; 1,15], p=ns; RR=0,84 [95%CI: 0,65; 1,08], p=ns oraz RR=1,17 [95%CI: 0,95; 1,45], p=ns). W badaniu Pande 2014 wykazano, że stosowanie sylodosyny związane było z istotnie statystycznie gorszą oceną funkcji seksualnych na koniec badania w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny (zmiana: 1,5 pkt vs 0 pkt, p=0,039).

Profil bezpieczeństwa sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz na dobę był zbliżony do obserwowanego dla tamsulosyny w dawce 0,4 mg/d. W grupie sylodosyny obserwowano jednak istotnie statystycznie większą częstość występowania wytrysku wstecznego (RR=6,83 [95%CI: 3,37; 13,85], p<0,00001). W przypadku porównania z placebo w grupie sylodosyny obserwowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (RR=1,48 [95%CI: 1,30; 1,69], p<0,00001), zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (RR=2,48 [95%CI: 1,35; 4,59], p=0,004), wytrysku wstecznego (RR=24,70 [95%CI: 11,18; 54,55], p<0,00001), zawrotów głowy (RR=2,94 [95%CI: 1,08; 8,03], p=0,04) oraz przekrwienia błony śluzowej nosa (RR=9,81 [95%CI: 1,26; 76,30], p=0,03). Ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz brak wytrysku powodujący przerwanie leczenia występowały z porównywalną częstością podczas stosowania sylodosyny i placebo. Częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego była zbliżona w grupach sylodosyny i placebo (Pande 2014: RR=1,68 [95%CI: 0,67; 4,23], p=ns), co jest podkreślane w

zaleceniach *European Association of Urology*²⁵ jako cecha wyróżniająca sylodosynę na tle innych blokerów receptora alfa-adrenergicznego (wartości numeryczne znacznie na korzyść sylodosyny w porównaniu z tamsulosyną nie osiągnęły jednak istotności statystycznej - zawroty głowy lub niedociśnienie ortostatyczne w badaniu Chapple 2011: RR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,73], p=ns).

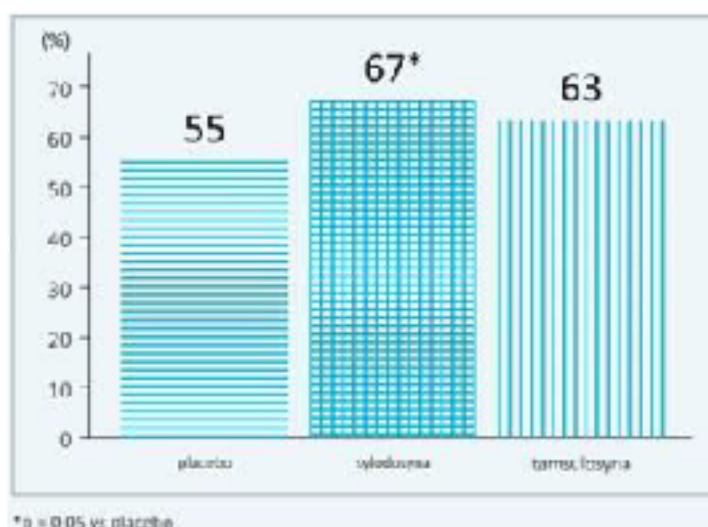
Długofalowa obserwacja chorych biorących udział w badaniu Marks 2009 wykazała, że sylodosyna była dobrze tolerowana w ciągu 9 miesięcy obserwacji. Dodatkowo sylodosyna charakteryzowała się doskonałym profilem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. W badaniu nie obserwowano zaburzeń serca związanych z leczeniem ani wydłużenia odstępu QT. Ponadto odsetek pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym był niski i zbliżony do obserwowanego dla placebo podczas randomizowanej fazy badania.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych potwierdzają wyniki uzyskane w analizie, a więc zblizoną skuteczność sylodosyny 8 mg/d w porównaniu z tamsulosyną 0,4 mg/d w kontekście poprawy wyniku kwestionariusza IPSS, poprawy wyników podskal kwestionariusza IPSS dotyczących faz wypełniania i opróżniania pęcherza, poprawy jakości życia oraz poprawy maksymalnego przepływu cewkowego. W opracowaniach wtórnych także wykazano większą częstość występowania zaburzeń wytrysku podczas stosowania sylodosyny.

Analiza *post hoc* badania Marks 2009 wykazała możliwy związek pomiędzy skutecznością sylodosyny i występowaniem zaburzeń wytrysku. Wykazano, że u chorych, u których występowały zaburzenia wytrysku, znacznie bardziej prawdopodobne było osiągnięcie poprawy wyniku kwestionariusza IPSS o co najmniej 3 pkt lub zmiana Q_{max} o co najmniej 3 ml/s niż u chorych bez zaburzeń wytrysku. Obserwowane wyniki sugerują, że zaburzenia wytrysku występujące u chorych leczonych sylodosyną mogą być związane z większą skutecznością leczenia.²⁶

W opinii ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2015 roku²⁷ zwrócono uwagę, że w badaniu Chapple 2011 wykazano przewagę sylodosyny w stosunku do placebo i tamsulosyny w punktacji *International Prostate Symptom Score* (statystycznie istotną względem placebo, a numerycznie względem tamsulosyny). Dodatkowo, sylodosyna okazała się skuteczna zwłaszcza w łagodzeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych o nasileniu umiarkowanym i znacznym. Zgodnie z założeniami tego badania możliwa była wyłącznie analiza co do równoważności sylodosyny do tamsulosyny (*non-inferiority study*). „Na podstawie ponownej analizy (*post hoc*) wyników badania, niezależnie od analizy pierwotnej, wykazano, że sylodosyna jest znacznie bardziej skuteczna niż tamsulosyna, a zwłaszcza placebo w jednoczesnym ograniczeniu nykturii oraz zmniejszeniu zalegania moczu po mikcji i częstomoczu - o objawów uznanych przez mężczyzn za najbardziej dokuczliwe (patrz rysunki poniżej).”²⁸

Ryc. 36. Odsetki chorych, u których w wyniku stosowania sylodosyny (n = 308), tamsulosyny (n = 308) lub placebo (n = 148) doszło do zmniejszenia liczby epizodów nykturii o co najmniej jeden.^{27,28}



Ryc. 37. Odsetki chorych, u których doszło do jednoczesnego zmniejszenia nasilenia trzech objawów: poczucia niepełnego opróżnienia pęcherza po mikcji, częstomoczu i nykturii u wszystkich chorych i u chorych dotkniętych co najmniej 2 epizodami nykturii.^{27,28}



Dodatkowo, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, zaburzenia wytrysku występujące podczas stosowania sylodosyny są działaniem odwracalnym w ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia.²⁹ Pomimo wykazanej w analizie istotnie statystycznie większej częstości występowania wytrysku wstecznego w grupie sylodosyny w porównaniu z grupą tamsulosyny, przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu zaburzeń wytrysku (braku wytrysku) występowało z porównywalną częstością w obu grupach.

Większa częstość występowania zaburzeń wytrysku podczas stosowania sylodosyny może wynikać z wysokiej selektywności leku wobec receptorów α_{1A} -adrenergicznych, co może być zaletą w kontekście bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.³⁰ Według autorów badania Chapple 2011 główną zaletą stosowania sylodosyny jest bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe wykazane w badaniach klinicznych oraz brak wpływu na ciśnienie

krwi, co jest szczególnie istotne ze względu na fakt, iż większość chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych jest w podeszłym wieku i często na jednoczesnej terapii przeciwnadciśnieniowej lub terapii inhibitorami fosfodiestrazy.¹⁸

Brak wpływu na częstość hipotonii ortostatycznej jest również podkreślana w zaleceniach *European Association of Urology* jako cecha wyróżniająca syldosynę na tle innych blokerów receptora alfa-adrenergicznego.

Syldosyna w analizowanym wskazaniu została uwzględniona w wytycznych *European Association of Urology* z 2015 r.²⁵ i *American Urological Association* z 2010 r.³¹ Jej stosowanie jest także rekomendowane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego na podstawie opinii z 2015 r.²⁷

Zgodnie z opinią ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2015 r. na temat zastosowania syldosyny w leczeniu dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych u chorych z łagodnym rozrostem stercza:

- syldosyna jest skuteczna i bezpieczna jako lek z wyboru u chorych odczuwających LUTS/BPH o nasileniu umiarkowanym lub znacznym;
- syldosyna jest lekiem bezpiecznym w stosunku do układu krążenia i można ją uznać za lek z wyboru do leczenia LUTS/BPH u chorych dotkniętych chorobami układu krążenia oraz u leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego;
- leczenie syldosyną można uznać za uzasadnione w przypadku występowania działań niepożądanych w toku leczenia LUTS/BPH innymi lekami α -adrenolitycznymi lub w przypadku niezadowalającej skuteczności tych leków.²⁷

Wprowadzenie finansowania terapii syldosyną umożliwi dostęp do dodatkowej opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, która będzie stanowić alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia o innym profilu bezpieczeństwa.

9 Wyniki końcowe

Do dnia 5 października 2015 r. zidentyfikowano 3 opublikowane pełnotekstowo randomizowane badania kliniczne bezpośrednio oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz na dobę w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny w dawce 0,4 mg/d lub placebo [Chapple 2011, Pande 2014 i Marks 2009]. Nie zidentyfikowano badań, w których bezpośrednio porównywano sylodosynę z doksazosyną.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa przedstawiono wyniki przedłużonej obserwacji chorych po zakończeniu badania Marks 2009, podczas której wszyscy włączeni chorzy otrzymywali sylodosynę w dawce 8 mg/d.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz na dobę w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny w dawce 0,4 mg/d, na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych [Chapple 2011 i Pande 2014] wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- o w badaniu Chapple 2011 wykazano, że stosowanie sylodosyny i tamsulosyny w populacji ITT związane było ze zbliżoną zmianą wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej (-7,0 pkt vs -6,7 pkt, różnica: -0,3 pkt [95%CI: -1,0; 0,4]). Wyniki uzyskane w populacji *Per Protocol* były zbliżone (-7,0 pkt vs -6,7 pkt, różnica: -0,4 pkt [95%CI: -1,1; 0,4]);
- o w badaniu Pande 2014 zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=-0,70 pkt [95%CI: -3,17; 1,77], p=ns);
- o w badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score* (poprawa wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* o co najmniej 25%) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=1,02 [95%CI: 0,92; 1,13], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,08], p=ns; NNT_{12tyg}=na);
- o w badaniu Pande 2014 odsetki chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* <8 pkt) na koniec badania były zbliżone w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=1,04 [95%CI: 0,65; 1,66], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,25; 0,29], p=ns; NNT_{12tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 zmiana wyniku podskali kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczącej fazy wypełniania

- pęcherza (pytania 2, 4 i 7) od wartości początkowej była zbliżona w grupach sylodasyny i tamsulosyny (-2,5 pkt vs -2,4 pkt; różnica: p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
- o w badaniu Chapple 2011 obserwowano porównywalną zmianę wyniku podskali kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczącej fazy opróżniania pęcherza (pytania 1, 3, 5 i 6) od wartości początkowej w grupach sylodasyny i tamsulosyny (-4,5 pkt vs -4,2 pkt; różnica: p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
 - o w badaniu Chapple 2011 w subpopulacji chorych z nykturią na początku badania (oddawanie moczu co najmniej 2 razy w ciągu nocy na podstawie pytania 7 w kwestionariuszu *International Prostate Symptom Score*; n=764) zmniejszenie częstości oddawania moczu w nocy było zbliżone w grupach sylodasyny i tamsulosyny (-0,9 pkt vs -0,8 pkt, p=0,314);
 - o w badaniu Chapple 2011 w grupach sylodasyny i tamsulosyny obserwowano zbliżone zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) na koniec badania (3,77 ml/s vs 3,53 ml/s; różnica: p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
 - o w badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego Q_{max} (wzrost Q_{max} $\geq 30\%$) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach sylodasyny i tamsulosyny (RR=1,004 [95%CI: 0,86; 1,17], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNT_{12tyg}=na);
 - o w badaniu Pande 2014 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach parametrów uroflowmetrycznych (maksymalny przepływ cewkowy, średni przepływ cewkowy, objętość mikcji, czas mikcji, czas przepływu, maksymalny czas przepływu) na początku i na końcu badania pomiędzy grupami sylodasyny i tamsulosyny;
 - o w badaniu Pande 2014 zarówno zmiana wielkości prostaty oceniana w badaniu ultrasonograficznym jak i zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji były porównywalne w grupach sylodasyny i tamsulosyny (odpowiednio: MD=-4,60 ml [95%CI: -17,26; 8,06], p=ns oraz MD=41,90 ml [95%CI: -14,77; 98,57], p=ns);
 - o w badaniu Pande 2014 wykazano, że stosowanie sylodasyny związane było z istotnie statystycznie gorszą oceną funkcji seksualnych ocenianych przy pomocy 6-stopniowej skali (brak opisu skali w publikacji z badania) na koniec badania w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny (zmiana: 1,5 pkt vs 0 pkt, p=0,039);
 - o w badaniu Chapple 2011 zmiana jakości życia ocenianej na podstawie pytania 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodasyny i tamsulosyny (-1,1 pkt vs -1,1 pkt, p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji);

- o w badaniu Chapple 2011 pozytywna, neutralna i negatywna ocena jakości życia związanej z objawami ze strony układu moczowego (odpowiednio: 0-2, 3 i 4-6 pkt w pytaniu 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*) na koniec badania występowały ze zbliżoną częstością w grupach syldosyny i tamsulosyny (odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,84; 1,15], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNT_{12 tyg}=na; RR=0,84 [95%CI: 0,65; 1,08], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,10; 0,02], p=ns; NNT_{12 tyg}=na oraz RR=1,17 [95%CI: 0,95; 1,45], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns; NNT_{12 tyg}=na).
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
 - o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały ze zbliżoną częstością w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=1,21 [95%CI: 0,99; 1,48], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,002; 0,13], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
 - o w badaniu Chapple 2011 wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=2,02 [95%CI: 0,61; 6,64], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
 - o w badaniu Chapple 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy);
 - o w badaniu Chapple 2011 wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały ze zbliżoną częstością w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=2,02 [95%CI: 0,18; 22,14], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
 - o w badaniu Chapple 2011 zgon wystąpił u 2 chorych (brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy). Oba zgony zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem;
 - o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że **wytrysk wsteczny** występował istotnie statystycznie częściej w grupie syldosyny niż w grupie tamsulosyny (RR=6,83 [95%CI: 3,37; 13,85], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,08; 0,16], p<0,00001; NNH_{12 tyg}=8 [95%CI: 6; 11]);
 - o w badaniu Chapple 2011 ból głowy występował częściej w grupie tamsulosyny, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,53 [95%CI: 0,26; 1,08], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; 0,002], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
 - o w badaniu Pande 2014 częstość występowania zawrotów głowy lub niedociśnienia ortostatycznego była większa w grupie tamsulosyny, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,73], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,24; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);

- o w badaniu Chapple 2011 częstości występowania braku wytrysku powodującego przerwanie leczenia były porównywalne w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=5,04 [95%CI: 0,59; 42,93], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,002; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach ciśnienia krwi i częstości akcji serca pomiędzy grupami sylodosyny i tamsulosyny.

Ocena bezpieczeństwa sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz na dobę w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu ze stosowaniem placebo, na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011 i Marks 2009) wykazała:

- **dla analizy bezpieczeństwa:**

- o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała, że **zdarzenia niepożądane łącznie** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie sylodosyny niż w grupie placebo (RR=1,48 [95%CI: 1,30; 1,69], p<0,00001; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,21], p<0,00001; NNH_{12 tyg}=6 [95%CI: 4; 9]);
- o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia** w grupie sylodosyny niż w grupie placebo (RR=2,48 [95%CI: 1,35; 4,59], p=0,004; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,06], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy);
- o w badaniu Marks 2009 wykazano zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie w grupach sylodosyny i placebo (RR=0,84 [95%CI: 0,28; 2,48], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
- o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupach sylodosyny i placebo (RR=2,69 [95%CI: 0,30; 24,29], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,001; 0,01], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 zgon wystąpił u 2 chorych (brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy). Oba zgony zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem;
- o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że **wytrysk wsteczny** występował istotnie statystycznie częściej w grupie sylodosyny niż w grupie placebo (RR=24,70 [95%CI: 11,18; 54,55], p<0,00001; RD=0,20 [95%CI: 0,05; 0,35], p=0,008; NNH_{12 tyg}=4 [95%CI: 2; 18]), natomiast częstość występowania bólu głowy była porównywalna

- w obu grupach (RR=1,22 [95%CI: 0,28; 5,28], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Marks 2009 wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania **zawrotów głowy** oraz **przekrwienia błony śluzowej nosa** w grupie sylodosyny (odpowiednio: RR=2,94 [95%CI: 1,08; 8,03], p=0,04; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], p=0,03; NNH_{12 tyg}=47 [95%CI: 25; 384] oraz RR=9,81 [95%CI: 1,26; 76,30], p=0,03; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], p=0,006; NNH_{12 tyg}=51 [95%CI: 30; 184]). Częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego, biegunki i zapalenia nosogardzieli były zbliżone w grupach sylodosyny i placebo (odpowiednio: RR=1,68 [95%CI: 0,67; 4,23], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg}=na; RR=1,96 [95%CI: 0,74; 5,18], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg}=na oraz RR=1,08 [95%CI: 0,46; 2,52], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
 - o w badaniu Chapple 2011 częstości występowania braku wytrysku powodującego przerwanie leczenia były porównywalne w grupach sylodosyny i placebo (RR=5,50 [95%CI: 0,31; 98,95], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
 - o w badaniu Chapple 2011 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach ciśnienia krwi i częstości akcji serca pomiędzy grupami sylodosyny i placebo.

Długofalowa obserwacja chorych biorących udział w badaniu Marks 2009 (publikacja Marks 2009b) wykazała, że sylodosyna była dobrze tolerowana w ciągu 9 miesięcy obserwacji. Dodatkowo sylodosyna charakteryzowała się doskonałym profilem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. W badaniu nie obserwowano zaburzeń serca związanych z leczeniem ani wydłużenia odstępu QT. Ponadto odsetek pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym był niski i zbliżony do obserwowanego dla placebo podczas randomizowanej fazy badania.

Wyniki opracowań wtórnych sugerują, że stosowanie sylodosyny jest skuteczne i bezpieczne w populacji chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W opracowaniach wtórnych wykazano zbliżoną skuteczność sylodosyny 8 mg/d w porównaniu z tamsulosyną 0,4 mg/d w kontekście poprawy wyniku kwestionariusza IPSS, poprawy wyników podskal kwestionariusza IPSS dotyczących faz wypełniania i opróżniania pęcherza, poprawy jakości życia oraz poprawy maksymalnego przepływu cewkowego. Stosowanie sylodosyny związane było z większą częstością występowania zaburzeń wytrysku.

10 Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz na dobę w porównaniu z tamsulosyną w dawce 0,4 mg/d lub placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa) w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oceniano na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011, Pande 2014 i Marks 2009). Jakość badania Chapple 2011 oceniono na 3 punkty, jakość badania Pande 2014 - na 2 punkty, natomiast jakość badania Marks 2009 - na 5 punktów.

Wykazano zbliżoną skuteczność sylodosyny i tamsulosyny w szczególności w kontekście poprawy wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*, poprawy wyników podskalkwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczących faz wypełniania i opróżniania pęcherza, poprawy jakości życia oraz poprawy maksymalnego przepływu cewkowego.

Profil bezpieczeństwa sylodosyny był zbliżony do obserwowanego dla tamsulosyny, jednak w grupie sylodosyny obserwowano istotnie statystycznie większą częstość występowania wytrysku wstecznego. Zaburzenia wytrysku zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego i są rozpoznanyimi działaniami niepożądanymi leków blokujących receptory α -adrenergiczne. Z drugiej strony, nie wykazano zwiększenia częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego w porównaniu z placebo (wartości numeryczne na korzyść sylodosyny w porównaniu z tamsulosyną nie osiągnęły istotności statystycznej), co jest podkreślane w zaleceniach *European Association of Urology* jako cecha wyróżniająca sylodosynę na tle innych blokerów receptora alfa-adrenergicznego.

Większa częstość występowania zaburzeń wytrysku podczas stosowania sylodosyny może wynikać z wysokiej selektywności leku wobec receptorów α_{1A} -adrenergicznych, co może być zaletą w kontekście bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. Co więcej skuteczność sylodosyny wydaje się być większa u chorych z zaburzeniami wytrysku.

Wykazane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem terapii, wskazując na sylodosynę jako alternatywną do tamsulosyny opcję terapeutyczną w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Wprowadzenie finansowania terapii sylodosyną umożliwi dostęp do dodatkowej opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, która będzie stanowić alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia.

11 Aneks

11.1 Finansowanie technologii opcjonalnych

W poniższej tabeli przedstawiono aktualnie finansowane ze środków publicznych preparaty alfulozyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0.⁹

Tabela 44. Preparaty alfuzosyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0.^a

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Postać odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biurowego, PLN
Alfuzosyna										
Alfalax, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl (3 blist po 10 szt)	5909990746576	20,52	21,55	28,07	28,07	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
AlfuLEK 10, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl (3 blist po 10 szt)	5909990609246	26,46	27,78	34,3	34,12	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,45
Alfuzostad, tabl. dojelitowe o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl	5909990619580	21,38	22,45	28,97	28,97	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Alugen 10, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl	5909990037933	20,52	21,55	28,07	28,07	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Dalfaz SR 5, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	20 tabl (2 blist po 10 szt)	5909990812714	9,5	9,98	13,16	11,37	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,99

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziomą odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biernicy, PLN
Dalfaz Uno, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl (3 blist po 10 szt)	5909990937816	30,24	31,75	33,27	34,12	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	8,42
Doksazosyna										
Apo-Doxan 1, tabl, 1 mg	30 tabl	5909990969517	10,8	11,34	13,35	6,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	8,97
Apo-Doxan 1, tabl, 1 mg	30 tabl	5909990969517	10,8	11,34	13,35	6,4	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	10,15
Apo-Doxan 2, tabl, 2 mg	30 tabl	5909990969616	17,28	18,14	21,65	12,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	12,69
Apo-Doxan 2, tabl, 2 mg	30 tabl	5909990969616	17,28	18,14	21,65	12,8	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	12,05
Apo-Doxan 4, tabl, 4 mg	30 tabl	5909990969715	22,23	23,34	28,85	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	10,94
Apo-Doxan 4, tabl, 4 mg	30 tabl	5909990969715	22,23	23,34	28,85	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,46

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia bierny, PLN
Cardura XL, tabl o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl	5909990431410	19,7	20,69	26,2	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	8,29
Cardura XL, tabl o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl	5909990431410	19,7	20,69	26,2	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,31
Cardura XL, tabl o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 tabl	5909990431519	51,84	54,43	62,95	51,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	27,12
Cardura XL, tabl o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 tabl	5909990431519	51,84	54,43	62,95	51,18	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	18,17
Doxagen, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl	5909990037957	19,06	20,01	25,52	25,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	7,66
Doxagen, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl	5909990037957	19,06	20,01	25,52	25,52	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biernicy, PLN
Dexamlong, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl	5909990790951	20,09	21,09	26,6	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	8,69
Dexamlong, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl	5909990790951	20,09	21,09	26,6	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,21
Dexamlong, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 tabl	5909990884582	60,26	63,27	73,79	73,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	22,14
Dexamlong, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 tabl	5909990884582	60,26	63,27	73,79	73,79	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,6
Dexamnoma, tabl, 1 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt.)	5909990854318	18,9	19,85	21,86	6,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	17,38
Dexamnoma, tabl, 1 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt.)	5909990854318	18,9	19,85	21,86	6,4	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	18,66

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biurocy, PLN
Doxanona, tabl, 2 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt.)	5909990854417	21,49	22,56	26,07	12,8	We wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	17,11
Doxanona, tabl, 2 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt.)	5909990854417	21,49	22,56	26,07	12,8	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	16,47
Doxanona, tabl, 4 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt.)	5909990854516	24,84	26,08	31,59	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	13,68
Doxanona, tabl, 4 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt.)	5909990854516	24,84	26,08	31,59	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,2
Doxar, tabl, 4 mg	120 tabl	5908289660289	72,36	75,98	88,5	88,5	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	26,55
Doxar, tabl, 4 mg	120 tabl	5908289660289	72,36	75,98	88,5	88,5	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	12,8
Doxar, tabl, 1 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt.)	5909990484911	18,68	19,61	21,62	6,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	17,14

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zrytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia bierny, PLN
Doxar, tabl, 1 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt)	5909990484911	18,68	19,61	21,62	6,4	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	18,42
Doxar, tabl, 2 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt)	5909990485017	21,38	22,45	25,96	12,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	17
Doxar, tabl, 2 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt)	5909990485017	21,38	22,45	25,96	12,8	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	16,36
Doxar, tabl, 4 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt)	5909990485116	19,12	20,08	25,59	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	7,68
Doxar, tabl, 4 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt)	5909990485116	19,12	20,08	25,59	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Doxanex, tabl, 2 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt)	5909991149611	13,93	14,63	18,14	12,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	9,18
Doxanex, tabl, 2 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt)	5909991149611	13,93	14,63	18,14	12,8	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	8,54

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia białej, PLN
Daxonex, tabl, 4 mg	30 tabl (3 blist po 10 szt.)	5909991149710	27,54	28,92	34,43	25,59	We wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	3 0%	16,52
Daxonex, tabl, 4 mg	30 tabl (3 blist po 10 szt.)	5909991149710	27,54	28,92	34,43	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	12,04
Daxox, tabl, 4 mg	30 tabl	5901720140005	19,12	20,08	25,59	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	3 0%	7,68
Daxox, tabl, 4 mg	30 tabl	5901720140005	19,12	20,08	25,59	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Daxox, tabl, 4 mg	90 tabl	5901720140012	57,35	60,22	70,74	70,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	3 0%	21,22
Daxox, tabl, 4 mg	90 tabl	5901720140012	57,35	60,22	70,74	70,74	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,6
Kamiren, tabl, 2 mg	30 tabl	5909990491315	19,93	20,93	24,44	12,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	3 0%	15,48

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia bierny, PLN
Kamiren, tabl, 2 rog	30 tabl	5909990491315	19,93	20,93	24,44	12,8	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	14,84
Kamiren, tabl, 4 rog	30 tabl	5909990491414	21,06	22,11	27,62	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	3 0%	9,71
Kamiren, tabl, 4 rog	30 tabl	5909990491414	21,06	22,11	27,62	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	5,23
Kamiren XL, tabl a zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 rog	30 tabl (3 blist po 10 szt.)	5909990022571	21,06	22,11	27,62	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	3 0%	9,71
Kamiren XL, tabl a zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 rog	30 tabl (3 blist po 10 szt.)	5909990022571	21,06	22,11	27,62	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	5,23
Kamiren XL, tabl a zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 rog	60 szt.	5909991013820	38,23	40,14	48,66	48,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	3 0%	14,6
Kamiren XL, tabl a zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 rog	60 szt.	5909991013820	38,23	40,14	48,66	48,66	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,4

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biuro, PLN
Zoxan 1, tabl., 1 mg	30 tabl (2 blist po 15 szt.)	5909990903320	18,68	19,61	21,62	6,4	We wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	17,14
Zoxan 1, tabl., 1 mg	30 tabl (2 blist po 15 szt.)	5909990903320	18,68	19,61	21,62	6,4	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	18,42
Zoxan 2, tabl., 2 mg	30 tabl (3 blist po 10 szt.)	5909990903429	18,68	19,61	23,12	12,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	14,16
Zoxan 2, tabl., 2 mg	30 tabl (3 blist po 10 szt.)	5909990903429	18,68	19,61	23,12	12,8	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	13,52
Zoxan 4, tabl., 4 mg	90 tabl (9 blist po 10 szt.)	5909990080267	62,64	65,77	76,29	76,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	22,89
Zoxan 4, tabl., 4 mg	90 tabl (9 blist po 10 szt.)	5909990080267	62,64	65,77	76,29	76,29	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,6

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziomą odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biernicy, PLN
Zoxan 4, tabl., 4 mg	30 tabl (3 blist po 10 szt)	5909990903511	19,12	20,08	25,59	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	7,68
Zoxan 4, tabl., 4 mg	30 tabl (3 blist po 10 szt)	5909990903511	19,12	20,08	25,59	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Tamulosyna										
Apo-Tamis, kaps., 0,4 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt)	5909990045006	19,39	20,36	25,87	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,48
Apo-Tamis, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 kaps.	5909990900794	57,89	60,78	71,3	71,3	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,6
Bazetham, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt)	5909990565894	19,29	20,25	25,76	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,37
Bazetham Retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 tabl	5909990894598	19,22	20,18	25,7	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,31

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia bierny, PLN
Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990573585	19,44	20,41	25,92	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,53
Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 kaps. (9 blist po 10 szt.)	5909990573592	62,64	65,77	76,29	76,29	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,6
Dronis 0,4, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990716418	22,98	24,13	29,64	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	7,25
Dronis Dcas 0,4, tabl powł o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 tabl (3 blist po 10 szt.)	5909990219070	33,24	34,9	40,4	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	18,01
Dronal 0,4 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990586196	18,36	19,28	24,79	24,79	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Prostanonik, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990573257	19,44	20,41	25,92	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,53

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biernicy, PLN
Ranolasin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990048007	19,33	20,3	25,81	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,42
Synkolin SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990044382	17,93	18,83	24,35	24,35	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Synkolin SR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 kaps.	5909991136321	38,88	40,82	51,34	51,34	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,6
Tamsulosin, tabl. o przedłużonym działaniu, 0,4 mg	30 szt.	5909990980451	19,53	20,51	26,02	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,63
Tamsulosin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990570386	19,22	20,18	25,7	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,31
Tamsulosin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990565948	19,29	20,25	25,76	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,37

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia bierny, PLN
Tamsudil kaps. twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	90 kaps. (9 blister po 10)	5909990565962	56,65	59,48	70	70	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,6
Tamsudil kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	5909997225937	12,53	13,16	18,68	18,68	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Tamsugen 0,4mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps.	5909990570690	17,93	18,83	24,35	24,35	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Tamsugen 0,4mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	60 kaps.	5909990570706	35,86	37,65	46,17	46,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,4
Tamsunorm, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps.	5909990843602	18,47	19,39	24,9	24,9	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Tanyz, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps.	5909990430895	19,69	20,67	26,18	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,79

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia bierny, PLN
Tanyz ERAS, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 tabl	5909990847808	18,36	19,28	24,79	24,79	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Tanyz Eras, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	60 szt	5909990847822	38,23	40,14	48,66	48,66	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,4
Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990566068	20,63	21,66	27,17	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,78
Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	60 kaps. (6 blist po 10 szt.)	5909990566075	40,61	42,64	51,16	51,16	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,4
Urostat, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 tabl	5909990566280	17,82	18,71	24,22	24,22	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Urostat, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps.	5909997216293	12,64	13,27	18,78	18,78	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Urostat, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 tabl	5909997226293	12,96	13,61	19,12	19,12	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia bierny, PLN
Terazosyna										
Hytrin, tabl., 2 rog	28 tabl	5909990767816	20,52	21,55	24,3	9,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	17,62
Hytrin, tabl., 2 rog	28 tabl	5909990767816	20,52	21,55	24,3	9,55	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	17,95
Hytrin, tabl., 5 rog	28 tabl	5909990767915	29,7	31,19	36,44	23,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	19,72
Hytrin, tabl., 5 rog	28 tabl	5909990767915	29,7	31,19	36,44	23,88	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	15,76
Hytrin, tabl., 10 rog	28 tabl	5909990768011	64,8	68,04	76,16	47,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	42,72
Hytrin, tabl., 10 rog	28 tabl	5909990768011	64,8	68,04	76,16	47,77	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	34,36
Komara, tabl., 2 rog	30 tabl (3 blist po 10 szt)	5909990484119	22,68	23,81	26,72	10,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	19,55

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biernicy, PLN
Komara, tabl, 2 mg	30 tabl (3 blistera po 10 szt)	5909990484119	22,68	23,81	26,72	10,24	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	19,68
Komara, tabl, 5 mg	30 tabl (3 blistera po 10 szt)	5909990484317	32,4	34,02	39,53	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	21,62
Komara, tabl, 5 mg	30 tabl (3 blistera po 10 szt)	5909990484317	32,4	34,02	39,53	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	17,14

* przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia;

** przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia.

11.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tah. 45. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
randomizacja	tak/nie	1 lub 0	
opisana, poprawna metodologia randomizacji	tak/nie	1 lub -1	
metoda podwójnie ślepej próby	tak/nie	1 lub 0	
poprawna metodologia zaślepienia	tak/nie	1 lub -1	
opis utraty pacjentów w badaniu	tak/nie	1 lub 0	
	suma (max 5)		

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12

11.3 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 46. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	Chapple 2011	Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E; European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. <i>Eur Urol.</i> 2011 Mar;59(3):342-52.
2	Pande 2014	Pande S, Hazra A, Kundu AK. Evaluation of silodosin in comparison to tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. <i>Indian J Pharmacol.</i> 2014 Nov-Dec;46(6):601-7.
3	Marks 2009	Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective $\alpha(1A)$ -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. <i>Journal of Urology</i> 2009 181:6 [2634-2640].
		Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective $\alpha(1A)$ -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. <i>J Urol</i> 2013;189: S122-S128.
		Gittelman MC, Marks LS, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Effect of silodosin on specific urinary symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: analysis of international prostate symptom scores in 2 phase III clinical studies. <i>Open Access J Urol.</i> 2010 Dec 22;3:1-5.
		Kaplan SA, Roehrborn CG, Hill LA, Volinn W. Effect of estimated prostate volume on silodosin-mediated improvements in the signs and symptoms of BPH: does prostate size matter? <i>Open Access J Urol.</i> 2011 Jun 8;3:89-93.
		Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis.</i> 2011 Jun;14(2):143-8.
Dodatkowe dowody naukowe		
1	Marks 2009b	Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. <i>Urology.</i> 2009 Dec;74(6):1318-22.
Badania wtórne		
1	Cui 2012	Cui Y, Zong H, Zhang Y. The efficacy and safety of silodosin in treating BPH: a systematic review and meta-analysis. <i>Int Urol Nephrol.</i> 2012 Dec;44(6):1601-9.
2	Ding 2013	Ding H, Du W, Hou ZZ, Wang HZ, Wang ZP. Silodosin is effective for treatment of LUTS in men with BPH: a systematic review. <i>Asian J Androl.</i> 2013 Jan;15(1):121-

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		8.
3	Gacci 2013	Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, Maggi M, Zattoni F, Carini M, Novara G. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. <i>J Sex Med.</i> 2014 Jun;11(6):1554-66.
4	Novara 2013	Novara G, Tubaro A, Sanseverino R, Spatafora S, Artibani W, Zattoni F, Montorsi F, Chapple CR. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement. <i>World J Urol.</i> 2013 Aug;31(4):997-1008.
5	Wu 2013	Wu YJ, Dong Q, Liu LR, Wei Q. A meta-analysis of efficacy and safety of the new α 1A-adrenoceptor-selective antagonist silodosin for treating lower urinary tract symptoms associated with BPH. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis.</i> 2013 Mar;16(1):79-84.

11.4 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tabela 47. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1	Kumar S, Tiwari DP, Ganesamoni R, Singh SK. Prospective randomized placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of silodosin in the management of acute urinary retention. <i>Urology</i> . 2013 Jul;82(1):171-5.	Populacja chorych z ostrym zatrzymaniem moczu
2	Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new alpha _{1A} -adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III (randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. <i>BJU Int</i> . 2006 Nov;98(5):1019-24.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
3	Homma Y, Kawabe K, Takeda M, Yoshida M. Ejaculation disorder is associated with increased efficacy of silodosin for benign prostatic hyperplasia. <i>Urology</i> . 2010 Dec;76(6):1446-50.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
4	Miyakita H, Yokoyama E, Onodera Y, Utsunomiya T, Tokunaga M, Tojo T, Fujii N, Yanada S. Short-term effects of crossover treatment with silodosin and tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. <i>Int J Urol</i> . 2010 Oct;17(10):869-75.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
5	Watanabe T, Ozono S, Kageyama S. A randomized crossover study comparing patient preference for tamsulosin and silodosin in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. <i>J Int Med Res</i> . 2011;39(1):129-42.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
6	Yokoyama T, Hara R, Fukumoto K, Fujii T, Jo Y, Miyaji Y, Nagai A, Sone A. Effects of three types of alpha-1 adrenoceptor blocker on lower urinary tract symptoms and sexual function in males with benign prostatic hyperplasia. <i>Int J Urol</i> . 2011 Mar;18(3):225-30.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
7	Yokoyama T, Hara R, Fujii T, Jo Y, Miyaji Y, Nagai A, Sone A. Comparison of Two Different α_1 -Adrenoceptor Antagonists, Tamsulosin and Silodosin, in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective Randomized Crossover Study. <i>LUTS</i> (2012) 4, 14-8.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
8	Yu HJ, Lin AT, Yang SS, Tsui KH, Wu HC, Cheng CL, Cheng HL, Wu TT, Chiang PH. Non-inferiority of silodosin to tamsulosin in treating patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). <i>BJU Int</i> . 2011 Dec;108(11):1843-8.	Nieprawidłowa interwencja/komparator

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania wtórne		
1	Capitanio U, Salonia A, Briganti A, Montorsi F. Silodosin in the management of lower urinary tract symptoms as a result of benign prostatic hyperplasia: who are the best candidates. <i>Int J Clin Pract.</i> 2013 Jun;67(6):544-51.	Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji
2	Cho HJ, Yoo TK. Silodosin for the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: safety, efficacy, and patient acceptability. <i>Res Rep Urol.</i> 2014 Sep 26;6:113-9.	Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji
3	Fisher E, Subramonian K, Omar M. The role of alpha blockers prior to removal of urethral catheter for acute urinary retention in men. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, Issue 6. Art. No.: CD006744. DOI: 10.1002/14651858.CD006744.pub3.	Populacja chorych z ostrym zatrzymaniem moczu
4	Hashim H, Abrams P. Emerging drugs for the treatment of benign prostatic obstruction. <i>Expert Opin Emerg Drugs.</i> 2010 Jun;15(2):159-74.	Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji
5	Schilt S, Benzeroual KE. Silodosin: a selective alpha1A-adrenergic receptor antagonist for the treatment of benign prostatic hyperplasia. <i>Clin Ther.</i> 2009 Nov;31(11):2489-502.	Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji
6	Spatafora S, Casarico A, Fandella A, Galetti C, Hurlé R, Mazzini E, Niro C, Perachino M, Sanseverino R, Pappagallo GL; R.O.it BPH Guidelines Committee. Evidence-based guidelines for the treatment of lower urinary tract symptoms related to uncomplicated benign prostatic hyperplasia in Italy: updated summary from AURO.it. <i>Ther Adv Urol.</i> 2012 Dec;4(6):279-301.	Brak osobnych wyników w analizowanej populacji
7	Yuan JQ, Mao C, Wong SY, Yang ZY, Fu XH, Dai XY, Tang JL. Comparative Effectiveness and Safety of Mono drug Therapies for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2015 Jul;94(27):e974.	Brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji/komparatora

11.5 Kwestionariusz IPSS

Obecnie w szacowaniu dolegliwości spowodowanych przez BPH powszechnie stosowany jest międzynarodowy system oceny punktowej objawów towarzyszących chorobom prostaty (*International Prostate Symptom Score, IPSS*) oraz jakości życia (ang. *quality of life, QoL*). Kwestionariusz IPSS powstał na podstawie punktowej skali objawów Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (patrz poniższa tabela). Zawiera siedem

pytań, w których odpowiedzi punktowane są w skali od 0 do 5. Uzyskany wynik pozwala na wstępną ocenę nasilenia zaburzeń mikcji:

- 0-7 punktów - dolegliwości nieznaczne,
- 8-19 punktów - dolegliwości umiarkowanie nasilone,
- 20-35 punktów - znacznie nasilone dolegliwości.

Odpowiedź na pytanie o jakość życia (0-6 pkt.) stanowi dobrą podstawę zrozumienia przez lekarza samopoczucia chorego.³²

Tab. 48. Kwestionariusz *International Prostate Symptom Score*.

PUNKTOWA SKALA OBJAWÓW	0 = nigdy 1 = rzadziej niż raz na 5 2 = rzadziej niż co drugi raz 3 = co drugi raz 4 = częściej niż co drugi raz 5 = 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 2 godziny po poprzedniej mikcji?	0 1 2 3 4 5
3. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca obserwował Pan przerywany strumień moczu?	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 oddawał Pan mocz słabym strumieniem?	0 1 2 3 4 5
6. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan się wysilać (przeć), by rozpocząć oddawanie moczu?	0 1 2 3 4 5
7. Ile razy (zazwyczaj) w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wstawać w ciągu nocy, by oddać mocz?	0 1 2 3 4 5
Suma siedmiu zaznaczonych liczb (punkcja w skali objawów [IPSS]):	

Chorzy z niewielkimi dolegliwościami uzyskują zazwyczaj 0-7 punktów, z umiarkowanymi - 8-20 punktów, z ciężkimi - ponad 20 punktów.

Zmiana wyników uzyskanych w punktowej skali objawów i w stopniu nasilenia ich uciążliwości powinny stanowić główne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie lub postępu choroby w okresie obserwacji.³³

8. pytanie kwestionariusza IPSS dotyczy oceny jakości życia chorych:

„Gdyby miał Pan resztę życia spędzić z takimi dolegliwościami jak w tej chwili, to jak określiłby Pan swoje samopoczucie?” 0 - doskonale, 1 - zadowolony, 2 - raczej

zadowolony, 3 - w połowie zadowolony, 4 - raczej niezadowolony, 5 - nieszczęśliwy, 6 - nie do zniesienia.

11.6 Krytyczna ocena badań

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego oraz krytyczną ocenę opracowań wtórnych.

Tab. 49. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu

Chapple 2011					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horizont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	72 ośrodki w 11 krajach w Europie <u>Sponsor badania:</u> Recordati Ireland Ltd	chorzy w wieku ≥ 50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (N=955) <u>Horizont czasowy:</u> 12 tyg. ^a	<ul style="list-style-type: none"> SIL 8 mg/d, n=391 TAM 0,4 mg/d, n=394 PLA, n=190 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gostrwa oceny objawów choroby w ramach godzinalnego kwestionariusza IPSS dotyczących faz wydalania (pytania 1, 3, 5 i 6) i ogólnego gęcherza (pytania 2, 4, 7); jakieś życie związane z objawami ze strony układu moczowego (pytanie 8 w kwestionariuszu IPSS); maksymalny przepływ ciekłowy (Qmax); odsetek chorych z odpowiednią na leczenie (gostrwa wyniku kwestionariusza IPSS $\geq 29\%$ lub wzrost Qmax $\geq 30\%$); zdarzenia niepożądane. 	Wg AOTMCT:11A Wg JADAD: 3
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥ 50 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS; zdefiniowany jako wynik kwestionariusza IPSS ≥ 3 pkt), przeszkodą godziczną (BOO; zdefiniowaną jako Qmax 4-15 ml/s z objętością młocji podczas badania ≥ 125 ml) oraz poziomem przeszerzenia zaleceni 80-120% podczas nierandomizowanej fazy wstępnej badania, w której stosowano placebo. 			<ul style="list-style-type: none"> gostrwa wyniku kwestionariusza IPSS $\geq 25\%$ podczas nierandomizowanej fazy wstępnej badania; objętość moczku zalegająca po młocju (≥ 250 ml); nieodporność godziczna z przyczyn innych niż BPH; wykroczenie procedury z powodów BPH; aktywne zakażenie dróg moczowych lub stwierdzone w wywiadzie zakażenie dróg moczowych; zapalenie gruczołu krokowego lub przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego; rak prostaty lub gęcherza; znaczna hipertonía ortostatyczna; stosowanie inhibitorów 5α-reduktazy w ciągu 6 mies.; stosowanie α-blokerów lub β-blockerów w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania. 		
Komentarz					
^a 14 dni okresu wyniszczenia, 4 tygodnie nierandomizowanej fazy wstępnej badania (stosowanie placebo), 12 tygodni fazy randomizowanej badania;					

Fonde 2014					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horizont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą pojedynczo ślepią próby	1 ośrodek w Indiach Sponsor badania: M/s Cipla Limited, Mumbai	chorzy w wieku >50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (n= 61) ^a <u>Horizont czasowy:</u> 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> SIL 8 mg/d, n= 32^{aa} TAM 0,4 mg/d, n=29^{aa} 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS; jakość życia <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza IPSS<8); zmiana wielkości gruczołu oceniona w badaniu ultrasonograficznym; maksymalny przepływ ciekłowy (Qmax); zdarzenia niepożądane 	Wg AOTMCT:11A Wg JADAD: 2
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni ambulatoryjnie w wieku >50 lat z uciążliwym objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu BPH, w czasie leczenia; wynik kwestionariusza IPSS> 7 pkt. 		<ul style="list-style-type: none"> objawy ze strony dolnych dróg moczowych bez BPH; ostre zatrzymanie moczu w ciągu ostatnich 6 mśc; godniestony poziom PSA; groźne choroby wązówk strąające najważniejszych narządów; stosowanie leków mających działanie antycholinergiczne, androgeny lub estrogeny; stosowanie innych leków o działaniu na dróg moczowych lub dróg pokarmowych; wczesniejszy zabieg chirurgiczny gruczołu lub cewki moczowej; nadużywanie leków. 			
Komentarz					
^a 61 chorych randomizowanych, u 53 chorych oceniono skuteczność leczenia; ^{aa} skuteczność oceniono u 26 chorych w grupie sylodazylny (27 chorych w grupie tamulosylny (odpowiednio 6 i 2 chorych zostało utraconych z obserwacji).					

Markis 2009					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
2 wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	ośrodki w USA Sponsor badania: Watson Pharma, Inc.	chorzy w wieku ≥ 50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (N=923) <u>Horyzont czasowy:</u> 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> ■ SIL 8 mg/d, n=466 ■ PLA, n=457 	<p><u>Przewidywane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS; <p><u>Dozozależne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ pogorszenie oceny objawów choroby w ramach godzinalnego kwestionariusza IPSS dotyczących faz wypełniania (pytania 1, 3, 5 i 6) i opróżniania pęcherza (pytania 2, 4, 7); ■ maksymalny przepływ cewkowy (Qmax); ■ jakość życia związana z objawami ze strony układu moczowego (pytanie 8 w kwestionariuszu IPSS); ■ zdarzenia niepożądane. 	Wg AOTMCT:11A Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> ■ mężczyźni w wieku ≥ 50 lat; ■ wynik kwestionariusza IPSS ≥ 13 pkt; ■ Qmax $4-15$ ml/s (objętość moczu zalegająca po miedzi <250 ml). 			<ul style="list-style-type: none"> ■ stosowanie α-adrenolityków (inhibitorów 5α-reduktazy);^a ■ niedrożność podjęcherzowa z przyczyn (innych niż BPH; ■ kamica pęcherza moczowego; ■ stan chorego wpływający na funkcję pęcherza moczowego (obecnie lub w przeszłości); ■ zabieg chirurgiczny z powodu BPH lub zwężenia szyi pęcherza moczowego; ■ aktywnie zakażenie dróg moczowych lub nawracające zakażenie dróg moczowych w ciągu ostatnich 2 lat; ■ zagalenie gruczołu krokowego w ciągu ostatnich 3 mies; ■ zatrzymanie moczu niezwiązane z BPH w ciągu ostatnich 3 mies; ■ nawracające zagalenie gruczołu krokowego (≥ 3 razy w ciągu ostatniego roku); ■ rak prostaty; ■ PSA >10 ng/ml; ■ inwazyjny rak pęcherza moczowego; ■ cewnikowanie pęcherza moczowego lub instrumentacja w ciągu ostatnich 30 dni; ■ znaczna hipotonia ortostatyczna (obecnie lub w przeszłości). 		
Komentarz					
^a stosowanie α -adrenolityków, leków przeciwskurczowych i antycholinergicznych było dozwolone jedynie w przypadku przyjęcia stałych dawek w czasie badania.					

cni 2011				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horizont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT opublikowane pełnotekstowo	chorzy z BPH	<ul style="list-style-type: none"> sylodasyna 	<ul style="list-style-type: none"> bd
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
MEDLINE, EMBASE i <i>Cochrane Controlled Trial Register of Controlled Trials</i> datą odcięcia do listopada 2011			4 publikacje (5 badań), w tym badania Chapple 2011 i Marks 2009 oraz 2 badania wykluczone z niniejszej analizy z powodu nieprawidłowej interwencji/komparatora	
komentarz				

Ding 2013				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horizont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	badania RCT z równoległą grupą kontrolną	chorzy z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH	<ul style="list-style-type: none"> • sylodosyna 	<ul style="list-style-type: none"> • wynik kwestionariusza IPSS; • przepływ cewkowy; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane.
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
Pubmed, EMBASE i <i>Cochrane Library</i> z datą odcięcia do grudnia 2011		4 badania, w tym badania Chapple 2011 i Marks 2009 oraz 2 badania wykluczone z niniejszej analizy z powodu nieprawidłowej interwencji/komparatora		
komentarz				

Gacri 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horizont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	badania RCT z okresem obserwacji min. 12 tyg.	chorzy z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH	<ul style="list-style-type: none"> • terapie medyczne, w tym sylodasyna. 	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia wytrysku
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
Pubmed i Scopusz datą odcięcia dostycznia 2013			23 badania, w tym 2 włączone do niniejszej analizy (Chayple 2011, Marks 2009)	
komentarz				

Novara 2013				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horizont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	badania RCT	chorzy z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH	<ul style="list-style-type: none"> • sylodosyna 	<ul style="list-style-type: none"> • wynik kwestionariusza IPSS; • przepływ cewkowy; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane.
przeszukane bazy danych, data odjęcia			włączone badania	
Embase, Medline, Scopus, Web of Science i Cochrane Database of Systematic Reviews z datą odjęcia do lutego 2012			4 badania, w tym badania Chapple 2011 i Marks 2009 oraz 2 badania wykluczone z niniejszej analizy z powodu nieprawidłowej interwencji/komparatora	
komentarz				

Wn 2013				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horizont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	badania RCT	chorzy z objawami ze strony dolnych dróg moczowych/BPH	<ul style="list-style-type: none"> sylodasyna w porównaniu z tamsulosyną lub placebo 	<ul style="list-style-type: none"> bd
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
Medline, Embase i <i>The Cochrane Library</i> z datą odcięcia do kwietnia 2012			5 badań, w tym badania Chapple 2011 i Marks 2009 oraz 3 badania wykluczone z niniejszej analizy z powodu nieprawidłowej interwencji/komparatora	
komentarz				

11.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ²

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4, 11.1	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1 i 3.2	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1 i 3.2	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1 i 3.2	
	metodyki badań?	3.1 i 3.2	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2.4, 5.1, 6.1	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	11.3	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.4	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	3.5, 4.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
<p>opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, 	4.2.1	
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.5	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.4	
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6	
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	1, 5, 6	Tak
Ogólne adnotacje		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo, w tekście	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	18
Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.10.2015 r.....	23
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 05.10.2015 r.....	24
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 05.10.2015 r.....	24
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) do dnia 05.10.2015 r.....	25
Tab. 6. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.....	30
Tab. 7. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.....	31
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	38
Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	39
Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jada d oraz wytycznych ADTMiT.....	40
Tab. 11. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.....	41
Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.....	43
Tab. 13. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych.....	45
Tab. 14. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych – cd.....	46
Tab. 15. Chorzy, którzy nie ukończyli badań, n (%).....	48
Tab. 16. Chorzy, którzy przegrali badania.....	49
Tab. 17. Analiza skuteczności: SIL vs TAM.....	52
Tab. 18. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – cd.....	53
Tab. 19. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – parametry uroflowmetryczne na początku badania w badaniu Pande 2014.....	54
Tab. 20. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – parametry uroflowmetryczne na koniec badania w badaniu Pande 2014.....	55
Tab. 21. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – zmiana oceny funkcji seksualnych w badaniu Pande 2014.....	56
Tab. 22. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w badaniu Pande 2014.....	57
Tab. 23. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS w badaniu Chapple 2011.....	58
Tab. 24. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego w badaniu Chapple 2011.....	60
Tab. 25. Analiza skuteczności SIL vs TAM – parametry uroflowmetryczne w badaniu Pande 2014.....	61

Tab. 26. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wielkości prostaty w badaniu Pande 2014.....	62
Tab. 27. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana oceny funkcji seksualnych w badaniu Pande 2014.....	62
Tab. 28. Analiza skuteczności SIL vs TAM – jakość życia w badaniu Chapple 2011.....	63
Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa: SIL vs TAM/PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.....	67
Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa: SIL vs TAM/PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane.....	68
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane łącznie.....	69
Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	70
Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	71
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane.....	72
Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	73
Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciśnienie krwi i częstość akcji serca w badaniu Chapple 2011.....	74
Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.....	75
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	76
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	77
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	77
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane.....	79
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	82
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciśnienie krwi i częstość akcji serca w badaniu Chapple 2011.....	82
Tab. 44. Preparaty alfuzosyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0 ^A	99
Tab. 45. Arkusz oceny badania wg Jada d.....	115
Tab. 46. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	116
Tab. 47. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	118
Tab. 48. Kwestionariusz <i>International Prostate Symptom Score</i>	120
Tab. 49. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	122

Spis ilustracji

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa syloidosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (diagram QUOROM/PRISMA).....	35
Ryc. 2. Chorzy, którzy przegrali badania SIL vs TAM (RR).....	49
Ryc. 3. Chorzy, którzy przegrali badania SIL vs TAM (RD).....	50
Ryc. 4. Chorzy, którzy przegrali badania SIL vs PLA (RR).....	50
Ryc. 5. Chorzy, którzy przegrali badania SIL vs PLA (RD).....	50
Ryc. 6. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w badaniu Pande 2014 (MD).....	57
Ryc. 7. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS (RR).....	58
Ryc. 8. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS (RD).....	59
Ryc. 9. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego w badaniu Chapple 2011 (RR).....	60
Ryc. 10. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego w badaniu Chapple 2011 (RD).....	60
Ryc. 11. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wielkości prostaty w badaniu Pande 2014 (MD).....	62
Ryc. 12. Analiza skuteczności SIL vs TAM – jakość życia w badaniu Chapple 2011 (RR).....	63
Ryc. 13. Analiza skuteczności SIL vs TAM – jakość życia w badaniu Chapple 2011 (RD).....	64
Ryc. 14. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane łącznie (RR).....	69
Ryc. 15. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	69
Ryc. 16. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).....	70
Ryc. 17. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	70
Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR).....	71
Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).....	71
Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane (RR).....	72
Ryc. 21. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).....	73
Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).....	73
Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	74
Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie (RR).....	75
Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	75
Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).....	76
Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	76
Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RR).....	77
Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	77

Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR).....	78
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).....	78
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane (RR).....	80
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).....	81
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).....	82
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	82
Ryc. 36. Odsetki chorych, u których w wyniku stosowania sylodosyny (n = 308), tamsulosyny (n = 308) lub placebo (n = 148) doszło do zmniejszenia liczby epizodów nykturii o co najmniej jeden. ^{27,28}	90
Ryc. 37. Odsetki chorych, u których doszło do jednoczesnego zmniejszenia nasilenia trzech objawów: poczucia niepełnego opróżnienia pęcherza po mikcji, częstotoczu i nykturii u wszystkich chorych i u chorych dotkniętych co najmniej 2 epizodami nykturii. ^{27,28}	90

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. www.aotm.gov.pl [dostęp 03.06.2014 r.].
- ² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ³ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Finasteridum Bluefish. http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/Streszczenie_RMP_Part_VI_2_Finasteridum%20Bluefish.pdf [dostęp 05.10.2015 r.]
- ⁴ Szopiński T, Dobruch J, Chłosta PL, Borówka A. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH). *Postępy Nauk Medycznych* 4/2012, s. 362-370
- ⁵ Kwias Z, Borówka A. Łagodny rozrost stercza - podstawowe wiadomości dla lekarza rodzinnego. *Przew Lek* 2001, 4, 10, 116-126.
- ⁶ Opalińska E, Stoma F, Michalak A, Latański M, Goniewicz M. Benign prostatic hyperplasia, prostate cancer and other prostate diseases diagnosed as a result of screening procedure among 1,004 men in the Lublin district. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 2002;57(1):493-501.
- ⁷ AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza weryfikacyjna. 02.08.2013 r. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/125/AWA/125_AWA_AOTM_DS_4_350_4_2013_Duodart_BIP.pdf [dostęp 05.10.2015 r.]
- ⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-28-pazdziernika-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-listopada-2015-r.> [dostęp 02.11.2015 r.]
- ⁹ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- ¹⁰ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2012.
- ¹¹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.

-
- ¹² Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ¹³ Cui Y, Zong H, Zhang Y. The efficacy and safety of silodosin in treating BPH: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2012 Dec;44(6):1601-9.
- ¹⁴ Ding H, Du W, Hou ZZ, Wang HZ, Wang ZP. Silodosin is effective for treatment of LUTS in men with BPH: a systematic review. *Asian J Androl*. 2013 Jan;15(1):121-B.
- ¹⁵ Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, Maggi M, Zattoni F, Carini M, Novara G. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2014 Jun;11(6):1554-66.
- ¹⁶ Novara G, Tubaro A, Sanseverino R, Spatafora S, Artibani W, Zattoni F, Montorsi F, Chapple CR. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement. *World J Urol*. 2013 Aug;31(4):997-1008.
- ¹⁷ Wu YJ, Dong Q, Liu LR, Wei Q. A meta-analysis of efficacy and safety of the new α 1A-adrenoceptor-selective antagonistsilodosin for treating lower urinary tract symptoms associated with BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013 Mar;16(1):79-84.
- ¹⁸ Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E; European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*. 2011 Mar;59(3):342-52.
- ¹⁹ Pande S, Hazra A, Kundu AK. Evaluation of silodosin in comparison to tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol*. 2014 Nov-Dec;46(6):601-7.
- ²⁰ Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective α (1A)-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol*. 2013 Jan;189(1 Suppl):S122-B.
- ²¹ Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. *Urology*. 2009 Dec;74(6):1318-22.
- ²² EMEA. <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 14.10.2015 r.]
- ²³ FDA. <http://www.fda.gov/> [dostęp: 14.10.2015 r.]
- ²⁴ URPL. Urorec® komunikat. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3797/original/UROREC_komunikat.pdf?1353675625 [dostęp: 14.10.2015 r.]
- ²⁵ Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Madersbacher S, Mamoulakis C, Tildkinen KAO. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology
-

2015. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2015-v2.pdf> [dostęp 01.10.2015 r.]
- ²⁶ Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011 Jun;14(2):143-8.
- ²⁷ Borkowski A, Borówka A, Sikorski A, Sosnowski M, Wolski Z. Zastosowanie sylodosyny do leczenia dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych u chorych na łagodny rozrost stercza. *Przegląd Urologiczny* 2015/2 (90). <http://www.przeglad-urologiczny.pl/arttykul.php?2774> [dostęp 22.10.2015 r.]
- ²⁸ Montorsi F. Profile of Silodosin. In: *Eur Urol Supply* 2010, 9(4): 491-495.
- ²⁹ European Medicines Agency. Urorec®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/001092/WC500074180.pdf [dostęp 30.09.2015 r.]
- ³⁰ Morgia G. Does the use of silodosin to treat benign prostatic hyperplasia really offer something new? *Eur Urol.* 2011 Mar;59(3):353-5.
- ³¹ American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). 2010. <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Benign-Prostatic-Hyperplasia.pdf> [dostęp 01.10.2015 r.]
- ³² Chłosta P, Antoniewicz A, Borówka A. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza – podstawy naukowe, przesłanki kliniczne i uwagi praktyczne. *Nowa Medycyna* 3/1999, s. 23-29.
- ³³ Krzak M. Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Aktualne (2003) wytyczne American Urological Association. <http://www.mp.pl/arttykuly/16367> [dostęp 05.10.2015 r.]