



**DUTASTERYD (ADADUT®) STOSOWANY W LECZENIU  
UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO  
ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO, A TAKŻE W CELU  
ZMNIEJSZENIA RYZYKA OSTREGO ZATRZYMANIA MOCZU I  
KONIECZNOŚCI LECZENIA ZABIEGOWEGO U PACJENTÓW Z  
UMIARKOWANYMI I CIĘŻKIMI OBJAWAMI ŁAGODNEGO  
ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)  
PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, wrzesień 2017 (uzupełnienie luty 2018)

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p><b>Analizę kliniczną opracowało</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: <a href="mailto:centrumhta@centrumhta.com">centrumhta@centrumhta.com</a> telefon: 0 607 345 792</p>		
<p><b>Autorzy analizy klinicznej</b></p>	<p><b>Imię i nazwisko</b> (inicjały)</p>	<p><b>Stanowisko</b></p>	<p><b>Wkład pracy</b></p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>
<p><b>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów</p>		
<p><b>Konflikt interesów</b></p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>		

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ .....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU .....	7
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	8
STRESZCZENIE .....	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	15
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	15
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	15
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	16
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	17
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....	18
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....	19
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	20
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH .....	21
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	23
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	24
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO .....	26
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	27
4.1. WSTĘP .....	27
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	27
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) .....	30
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W PORÓWNANIU DO FINASTERYDU W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT .....	30
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W MONOTERAPII W PORÓWNANIU DO FINASTERYDU W MONOTERAPII W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT .....	30
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W MONOTERAPII W PORÓWNANIU DO FINASTERYDU W MONOTERAPII W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT .....	40
5.1.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W DUOTERAPII Z TAMSULOZYNĄ W PORÓWNANIU DO FINASTERYDU W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT .....	44
5.1.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W DUOTERAPII Z TAMSULOZYNĄ W PORÓWNANIU DO FINASTERYDU W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT .....	51
5.1.5. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W MONOTERAPII LUB W KOMBINACJI Z TAMSULOZYNĄ W PORÓWNANIU DO FINASTERYDU W MONOTERAPII LUB W KOMBINACJI Z TAMSULOZYNĄ W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT .....	51
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	53
6.1. OMÓWIENIE BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	53

6.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	55
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®).....	57
7.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O ZDARZENIACH/ DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH .....	57
7.2.	INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA ZASTOSOWANIA DUTASTERYDU W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	67
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	76
8.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	76
8.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	77
9.	DYSKUSJA .....	78
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	86
11.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	88
12.	BIBLIOGRAFIA.....	90
13.	SPIS TABEL I SCHEMATÓW.....	98
14.	ANEKS .....	103
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	103
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	112
14.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	113
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i> ) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	114
14.5.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE .....	147
14.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	152
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	201
14.8.	OCENA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH ZGODNIE Z PROCEDURĄ OCENY RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO OPISANĄ W COCHRANE HANDBOOK.....	212
14.9.	OCENA NIERANDOMIZOWANYCH BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS.....	216
14.10.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE .....	218
14.11.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR .....	220
14.12.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY .....	224
14.13.	TABELE POMOCNICZE .....	226

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie
5-ARI	Inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy
AB	$\alpha$ -bloker
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARIA2001	Akronim badania RCT dotyczącego porównania dutasterylu w różnych dawkach względem finasterylu i placebo, w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH)
AUA-SI	ang. <i>American Urological Association Symptom Index</i> ; Indeks objawów Amerykańskiego Stowarzyszenia Urologicznego
AUR	ang. <i>Acute urinary retention</i> ; Ostre zatrzymanie moczu
BII	ang. <i>BPH Impact Index</i> ; Skala służąca ocenie dolegliwości związanych z BPH
BOOI	ang. <i>Bladder Outlet Obstruction Index</i> ; Wskaźnik oceny przeszkody podpęcherzowej
BPH	ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> ; Łagodny rozrost gruczołu krokowego
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza opieka podtrzymująca
BWT	ang. <i>Bladder Wall Thickness</i> ; Grubość ściany pęcherza moczowego
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CombAT	Akronim badania RCT dotyczącego porównania stosowania dutasterylu i tamsulozyny w monoterapii lub terapii skojarzonej
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DHT	Dihydrotestosteron
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EPICS	akronim badania RCT w którym porównywano stosowanie dutasterylu względem finasterylu w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDV	ang. <i>First Desire to Void</i> ; Pierwsza chęć oddania moczu
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych

<b>ICD-9-CM</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>IDC</b>	ang. <i>Involuntary Detrusor Contraction</i> ; Mimowolne skurcze mięśnia wypieracza
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>IPP</b>	ang. <i>Intravesical Prostatic Protrusion</i> ; Wpuklanie się gruczołu krokowego do pęcherza moczowego
<b>IPSS</b>	ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> ; Międzynarodowy indeks objawów prostaty
<b>IQR</b>	ang. <i>Interquartile Range</i> ; Zakres międzykwartyłowy
<b>IRR</b>	ang. <i>Incidence Rate Ratios</i> ; Iloraz częstości
<b>ITT</b>	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>LH</b>	Hormon luteinizujący
<b>LOCF</b>	ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> ; Technika analizy wykorzystująca ostatni dostępny punkt danych dla kolejnych punktów czasowych, w których tych danych brakuje
<b>LUTS</b>	ang. <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> ; Objawy ze strony dolnych dróg moczowych
<b>MCC</b>	ang. <i>Maximum Cystometric Capacity</i> ; Maksymalna pojemność cystometryczna pęcherza moczowego
<b>MD</b>	ang. <i>Mean Difference</i> ; Wartość średniej różnicy
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MESH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
<b>NNH</b>	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
<b>NNT</b>	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
<b>NOS</b>	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
<b>OABSS</b>	ang. <i>Overactive Bladder Symptom Score</i> ; Skala służąca ocenie objawów towarzyszących nadreaktywnemu pęcherzowi moczowemu
<b>OR Peto</b>	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
<b>PdetQmax</b>	ang. <i>Detrusor Pressure at Maximum Flow Rate</i> ; Ciśnienie wypieracza podczas maksymalnego przepływu cewkowego
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
<b>PPA (PP)</b>	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>PSA</b>	ang. <i>Prostate Specific Antigen</i> ; Poziom swoistego antygenu sterczowego
<b>PSUR</b>	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
<b>PVR</b>	ang. <i>Postvoid Residual Urine Volume</i> ; Objętość zalegającego moczu po mikcji
<b>Qmax</b>	ang. <i>Maximum urinary flow rate</i> ; Maksymalny przepływ moczu
<b>RB</b>	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
<b>RR</b>	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>SE</b>	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
<b>TPV</b>	ang. <i>Total Prostate Volume</i> ; Całkowita objętość gruczołu krokowego
<b>TRUS</b>	Ultrasonografia przezodbytnicza
<b>URLPWiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAS</b>	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa
<b>VV</b>	ang. <i>Voided Volume</i> ; Objętość oddawanego moczu

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [120]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 5 randomizowanych badań klinicznych o najwyższej wiarygodności, pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa dutasterydu względem finasterydu (stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu z tamsulozyną). Odszukano też liczne badania o niższej wiarygodności (głównie nierandomizowane badania retrospektywne), porównujące leczenie dutasterydem w monoterapii lub wraz  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w monoterapii lub wraz z  $\alpha$ -blokerem oraz nierandomizowane badania bez grupy kontrolnej oceniające stosowanie dutasterydu w monoterapii lub w skojarzeniu z tamsulozyną, w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Z uwagi na różnorodną metodykę badań, odmienny okres leczenia i obserwacji i brak podobnie definiowanych punktów końcowych, które można by zagregować, nie udało się przeprowadzić meta-analizy wyników powyższych badań.
- II. W 3 spośród 4 zidentyfikowanych badań RCT, w których analizowano zmiany nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS; ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*), wykazano istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę dutasterydu (stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z tamsulozyną) nad komparatorem (finasterydem stosowanym w monoterapii lub skojarzeniu z tamsulozyną), przejawiającą się redukcją nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych względem wartości wyjściowych, ocenianych w skali IPSS (ang. *International Prostate Symptom Score*) [4], [6], [7]. Dutasteryd był też istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) skuteczniejszy od finasterydu w zakresie zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego (Q<sub>max</sub>) względem wartości wyjściowych [4], [7]. Powyższe punkty końcowe nie różniły się istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) w jednym z odszukanych badań RCT [1]-[3].
- III. W zidentyfikowanych badaniach RCT nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy dutasterydem i finasterydem w odniesieniu do m. in. zmiany objętości gruczołu krokowego [1]-[3], [4], [7] i zmiany stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) względem wartości wyjściowych [6], [7]. Podobnie, profil bezpieczeństwa obydwu analizowanych terapii był zbliżony i nie różnił się znamienne [1]-[3], [4], [5], [6], [7].
- IV. Wyniki wszystkich odszukanych badań o niższej wiarygodności wskazują na istotną statystycznie przewagę dutasterydu nad finasterydem w zakresie analizowanych punktów końcowych, lub co najmniej podobną efektywność praktyczną obydwu leków. W populacji ogólnej pacjentów ( $\geq 40$  r. ż.) dutasteryd wykazywał istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę nad finasterydem w zakresie: zmniejszenia objętości gruczołu krokowego i nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych ocenianych w skali IPSS i AUA-SI (ang. *American Urological Association Symptom Index*), jak również redukcji stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) [9], [18], redukcji częstości hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego) jak również zabiegów chirurgicznych z powodu BPH [14], [11], wystąpienia ostrego zatrzymania moczu [12]. Dutasteryd był również skuteczny w populacji starszych pacjentów ( $\geq 65$  r. ż.), u których okazał się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) lepszy od komparatora w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu [19], konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH [19] oraz w zakresie możliwości zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej (inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy +  $\alpha$ -bloker) [20].
- V. Pozostałe badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej potwierdzają wysoką skuteczność dutasterydu stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z tamsulozyną, u pacjentów z BPH [21], [22], [23], [25], [26], [27], [28]. Wyniki analiz zbiorczych wskazują, że długotrwałe (do 4 lat) leczenie dutasterydem w dawce 0,5 mg na dobę skutkuje znaczącą i postępującą poprawą objawów BPH w zakresie redukcji objętości gruczołu krokowego, redukcji objawów ze strony dolnych dróg moczowych i poprawy maksymalnego przepływu cewkowego oraz redukcji ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i zabiegu chirurgicznego związanego z BPH [46], [47], [48].
- VI. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wskazują na dobrą tolerancję analizowanego leku i korzystny profil bezpieczeństwa dutasterydu, również podczas długotrwałej terapii (do 4 lat) [38]-[53].



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- VII. W zidentyfikowanej meta-analizie sieciowej wskazano na istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę dutasterydu nad finasterydem w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS. Pozostałe analizowane punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami [55]. Profil bezpieczeństwa obydwu terapii względem placebo jest porównywalny [56]. Pozostałe wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych potwierdzają, że stosowanie dutasterydu w monoterapii i skojarzeniu z tamsulozyną jest skuteczną metodą leczenia umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [58]-[59], [60], [61], [62], [63], [64].
- VIII. **Podsumowując, na podstawie wyników większości badań pierwotnych przedstawionych w niniejszej analizie klinicznej stwierdzono, że dutasteryd wykazuje znamienne przewagę nad komparatorem w zakresie leczenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), prowadząc do zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych, jak również w znamienne większym stopniu przyczynia się do redukcji ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z BPH. Istotną statystycznie przewagę dutasterydu nad komparatorem w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS potwierdza również wynik zidentyfikowanej meta-analzy sieciowej. Dutasteryd stosowany w monoterapii i skojarzeniu z tamsulozyną jest skuteczną metodą leczenia umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, zarówno w populacji ogólnej, jak również u starszych pacjentów ( $\geq 65$  r. ż.), u których również wykazuje wyższą skuteczność od komparatora. Terapia dutasterydem i finasterydem jest bezpieczna, a profil bezpieczeństwa analizowanych leków jest porównywalny.**

## STRESZCZENIE

### **Cel analizy klinicznej:**

ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd, kapsułki miękkie) w porównaniu do finasterydu, w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*; BPH), a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [38].

### **Metody:**

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [118], jak również w oparciu o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [120],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania randomizowane (o wysokiej wiarygodności) i nierandomizowane (o niższej wiarygodności) oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa dutasterydu i finasterydu w analizowanym wskazaniu,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali *NOS* (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali *NICE* (badania jednoramienne) oraz skali *AMSTAR* (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- badania dotyczące bezpośredniego porównania stosowania dutasterydu i finasterydu w analizowanej populacji:
  - 5 badań RCT o najwyższej wiarygodności:
    - ✓ 4 badania dotyczące monoterapii dutasterydem względem finasterydu [1]-[3], [4], [5], [6],
    - ✓ 1. badanie dotyczące duoterapii dutasterydem z tamsulozyną względem finasterydu z tamsulozyną [7],
  - badania o niższej wiarygodności:
    - ✓ 1. badanie RCT zakwalifikowane do badań o niższej wiarygodności, ze względu na schemat dawkowania nie w pełni zgodny z zalecanym w ChPL Adadut® [8],
    - ✓ 1. nierandomizowane, prospektywne badanie w którym porównywano dutasteryd w monoterapii vs finasteryd w monoterapii [9],
    - ✓ 11 nierandomizowanych, retrospektywnych badań w których porównywano dutasteryd stosowany w monoterapii lub z  $\alpha$ -blokerem vs finasteryd stosowany w monoterapii lub z  $\alpha$ -blokerem [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20],
- nierandomizowane badania bez grupy kontrolnej dotyczące efektywności praktycznej dutasterydu:
  - 8 badań o niższej wiarygodności:
    - ✓ w których dutasteryd stosowano w monoterapii [21], [22], [23], [24], [25]-[26],
    - ✓ w których dutasteryd stosowano w duoterapii z tamsulozyną [27], [28],
    - ✓ 1 opis przypadku [29],

Dutasteryd (Adadut<sup>®</sup>) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- 8 badań nieopublikowanych [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37],
- 17 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa: ChPL [38], FDA [39], [40], Health Canada [41]; Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [42], badanie pierwotne [43]-[45], analizy zbiorcze wyników badań pierwotnych: [46], [47], [48]; opracowania wtórne: [49], [50], [51], [52], [53], [54],
- opracowania (badania) wtórne:
  - 2 meta-analizy sieciowe [55], [56],
  - 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą [57], [58]-[59], [60],
  - 5 przeglądów systematycznych [61], [62], [63], [64], [65].

#### **Wyniki:**

#### **Wyniki badań RCT - efektywność kliniczna dutasterylu w monoterapii lub w kombinacji z tamsulozyną w porównaniu do finasterylu w monoterapii lub w kombinacji z tamsulozyną w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH)**

Zidentyfikowano 4 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania stosowania dutasterylu względem finasterylu w monoterapii [1]-[3], [4], [5], [6] oraz 1. badanie dotyczące porównania obydwu leków stosowanych wraz z tamsulozyną [7]. Badanie Li i wsp. 2013 [6] opisano jedynie na podstawie anglojęzycznego abstraktu. Okres leczenia i obserwacji w zidentyfikowanych badaniach wynosił od 3 do 12 miesięcy, leki stosowane były zgodnie ze schematem zalecanym w ChPL Adadut<sup>®</sup> [38] i ChPL Finasteryl TEVA<sup>®</sup> [129] (jedynie w abstrakcie [6] nie podano dawki finasterylu, a w badaniu [7] finasteryl stosowano wraz tamsulozyną, podczas gdy w ChPL Finasteryl TEVA<sup>®</sup> nie zdefiniowano czy lek należy podawać z tamsulozyną). Z uwagi na różnorodną metodykę badań, odmienny okres leczenia i obserwacji i brak podobnie definiowanych punktów końcowych, które można by zagregować nie istniała możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników powyższych badań.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych **wykazały istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę dutasterylu nad finasterylem w zakresie:**

- redukcji objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) względem wartości wyjściowych, ocenianych w skali IPSS: (monoterapia) [4], [6]; terapia skojarzona z tamsulozyną [7],
- zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego ( $Q_{max}$ ) względem wartości wyjściowych: (monoterapia) [4], terapia skojarzona z tamsulozyną (po 24 tygodniach leczenia) [7].

Nie raportowano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy zastosowaniem dutasterylu i finasterylu w monoterapii/terapii skojarzonej z tamsulozyną w odniesieniu do:

- zmiany objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej [1]-[3], [4], [7],
- zmiany nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) względem wartości wyjściowych, ocenianych w skali AUA-SI [1]-[3],
- zmiany maksymalnego przepływu cewkowego ( $Q_{max}$ ) względem wartości wyjściowych [1]-[3], oraz w przypadku terapii skojarzonej z tamsulozyną po 12 tygodniach leczenia [7],
- poprawy objawów związanych z BPH [7],
- objętości moczu zalegającego po mikcji [7].

W abstrakcie do badania Li i wsp. 2013 [6] podano informacje, że wykazano istotne statystycznie ( $p < 0,01$ ) różnice pomiędzy leczeniem dutasterylem i finasterylem w odniesieniu do redukcji objętości gruczołu krokowego i zmniejszenia objętości moczu zalegającego po mikcji, zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego i poprawy jakości życia, w populacji chińskich pacjentów z BPH, nie precyzując jednak kierunku tych różnic (można tylko podejrzewać, że przewagę wykazywał dutasteryl podobnie jak w przypadku oceny w skali IPSS).

W zidentyfikowanych badaniach randomizowanych nie obserwowano epizodów ostrego zatrzymania moczu [4], [7] oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z powodu BPH [4], w okresie obserwacji wynoszącym 3-12 miesięcy.

W żadnym z badań RCT nie wykazano również istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, obejmującej zarówno ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych, jak również zaburzeń funkcji seksualnych czy parametrów życiowych [1]-[3], [4], [5], [6], [7].

**Wyniki badań o niższej wiarygodności - efektywność dutasterydu w monoterapii lub w kombinacji z  $\alpha$ -blokerami w porównaniu do finasterydu w monoterapii lub w kombinacji z  $\alpha$ -blokerami w leczeniu umiarkowanych / ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH)**

W badaniach o niższej wiarygodności dotyczących porównania dutasterydu i finasterydu uwzględniono nie tylko próby w których leki stosowano w monoterapii lub terapii skojarzonej z tamsulozyną, lecz również badania w których stosowano też inne  $\alpha$ -blokerki lub nie zdefiniowano rodzaju podawanych  $\alpha$ -blokerów. Takie postępowanie uzasadnione jest faktem, że próby te zawierały ważne informacje dotyczące porównania efektywności praktycznej analizowanych leków w dużych populacjach pacjentów i w długim okresie obserwacji (do 5 lat). Okres leczenia i obserwacji w zidentyfikowanych badaniach wynosił od 3 miesięcy do 5 lat. We wszystkich badaniach w których podano schemat leczenia, dutasteryd i finasteryd stosowano w dawkach zalecanym w ChPL Adadut® [38] i ChPL Finasteryd TEVA® [129].

W badaniu RCT, zakwalifikowanym do badań o niższej wiarygodności ze względu na stosowanie leku w skojarzeniu wraz z alfuzosyną lub tamsulozyną w dawce 2 x niższej od zalecanej w ChPL Adadut® [38], wykazano brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy stosowaniem przez 12 miesięcy dutasterydu względem finasterydu (podawanych wraz z tamsulozyną/alfuzosyną) na zmianę objętości gruczołu krokowego, zmianę wyniku w skali IPSS oraz zmianę poziomu swoistego antygenu sterczowego (PSA) [8].

Wyniki prospektywnego badania kohortowego przedstawionego w postaci abstraktu pokazują, **że w wyniku leczenia dutasterydem istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większy odsetek pacjentów doświadczył zmniejszenia nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali AUA-SI w porównaniu do chorych leczonych finasterydem** [9].

Retrospektywne **badania z grupą kontrolną w których dutasteryd stosowano w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami wskazują na przewagę zastosowanego leczenia nad finasterydem** (stosowanym w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami):

- w populacji ogólnej ( $\geq 40$  r. ż.) w zakresie:
  - zmniejszenia objętości gruczołu krokowego i nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych ocenianych w skali IPSS, jak również redukcji stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) [18],
  - redukcji częstości hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego) jak również zabiegów chirurgicznych z powodu BPH [11], [14],
  - zmniejszenia prawdopodobieństwa przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z powodu BPH oraz nowego rozpoznania raka gruczołu krokowego [15],
  - wystąpienia ostrego zatrzymania moczu [12],
  - możliwości zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej (inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy +  $\alpha$ -bloker) [13],
- w populacji starszych pacjentów ( $\geq 65$  r. ż.) w zakresie:
  - wystąpienia ostrego zatrzymania moczu [19],
  - konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH [19],
  - możliwości zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej (inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy +  $\alpha$ -bloker) [20].

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Należy podkreślić, że dwa ze zidentyfikowanych badań retrospektywnych wskazują jednak na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w efektywności praktycznej dutasterydu i finasterydu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu, ryzyka zabiegu chirurgicznego z powodu BPH, ryzyka zakażenia dróg moczowych oraz postępu choroby [10], [16]. Podobnie w badaniu [17], nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany względem wartości początkowych: objętości gruczołu krokowego, nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych ocenianych w skali IPSS, redukcji stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA), zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego czy zmniejszenia objętości moczu zalegającego po mikcji [17].

Wyniki prospektywnych badań bez grupy kontrolnej, w których dutasteryd stosowano w monoterapii lub w duoterapii z tamsulozyną w okresie od 12 tygodni do 12 miesięcy, wskazują na istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) względem wartości początkowej:

- zmniejszenie objętości gruczołu krokowego,
- redukcję średniego wyniku w skali IPSS i AUA-SI oceniających nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych,
- zmniejszenie objętości moczu zalegającego po mikcji,
- zmniejszenie dolegliwości pacjenta związanych z chorobą,
- poprawę jakości życia,
- redukcję stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) i dihydrotestosteronu,
- wzrost poziomu testosteronu i wolnego testosteronu,

w wyniku zastosowanej terapii, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28].

Powyższe efekty kliniczne potwierdzają wyniki analiz zbiorczych, w których wykazano, że długotrwałe (do 4 lat) leczenie dutasterydem w dawce 0,5 mg na dobę skutkuje znaczącą i postępującą poprawą objawów BPH w zakresie redukcji objętości gruczołu krokowego, redukcji objawów ze strony dolnych dróg moczowych i poprawy maksymalnego przepływu cewkowego oraz redukcji ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i zabiegu chirurgicznego związanego z BPH [46], [47], [48].

Profil bezpieczeństwa powyższej terapii był korzystny. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem należały zaburzenia funkcji seksualnych: zaburzenia erekcji i ejakulacji oraz spadek libido i zaburzenia ze strony piersi [21], [22], [25]. Dutasteryd charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa również w długim okresie stosowania (do 4 lat) [46], [47], [48].

#### Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dutasterydu:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa potwierdzają dobrą tolerancję analizowanego leku. Podczas terapii dutasterydem najczęściej występują: zaburzenia układu rozrodczego i piersi – impotencja, zmniejszenie libido, zaburzenia ejakulacji, tkliwość piersi i (lub) powiększenie piersi [38]. Wyniki analiz zbiorczych wskazują, że podczas terapii trwającej do 4 lat dutasteryd stosowany w dawce 0,5 mg na dobę jest dobrze tolerowany przez mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem było niskie i obejmowało głównie zaburzenia funkcji seksualnych [46]-[48]. Stosowanie leku prowadziło jedynie do umiarkowanie zwiększonego ryzyka wystąpienia impotencji, spadku libido, zaburzeń ejakulacji i ginekomastii. Wykazano również dobrą tolerancję leczenia skojarzonego dutasterydem i tamsulozyną [49]. Zidentyfikowana meta-analiza nie wykazała zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń/działań sercowych takich jak: zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca lub udar u pacjentów leczonych dutasterydem, w porównaniu do grup kontrolnych [50]. Nie obserwowano też istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń erekcji i zaburzeń libido u pacjentów leczonych dutasterydem w monoterapii względem duoterapii z tamsulozyną [51], jak również pacjentów leczonych dutasterydem w dawce 0,5 mg a finasterydem w dawce 5 mg [52].

*Opracowania (badania) wtórne:*

Wynik meta-analzy sieciowej wskazuje na przewagę dutasterydu nad finasterydem w zakresie redukcji nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS [55]. Jednocześnie pozostałe analizowane parametry skuteczności obydwu leków były zbliżone, podobnie jak porównywalny profil bezpieczeństwa obydwu terapii względem placebo [55], [56]. Autorzy opracowań wtórnych powołują się również na wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych, które wskazują na wyższą skuteczność dutasterydu względem finasterydu w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia epizodów ostrego zatrzymania moczu i konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego [57]. Zidentyfikowane meta-analzy potwierdzają skuteczność dutasterydu w zmniejszeniu nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych i poprawie maksymalnego przepływu cewkowego, redukcji całkowitej objętości gruczołu krokowego, zmniejszeniu ryzyka wystąpienia epizodów ostrego zatrzymania moczu i zabiegów chirurgicznych w analizowanej populacji, przy jednoczesnym ryzyku wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych podczas terapii [60].

*Wnioski z Analizy Klinicznej:*

**Podsumowując, większość wyników pierwotnych badań oceniających skuteczność kliniczną, poparta wynikami badań oceniających skuteczność praktyczną i wynikiem zidentyfikowanej meta-analzy sieciowej, wskazuje na znamienne przewagę dutasterydu (stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z tamsulozyną) nad finasterydem, w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu lub konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego podczas terapii dutasterydem względem finasterydu, wykazane w większości badań o dłuższych okresach obserwacji, jest ważnym punktem końcowym dla pacjentów i dodatkowo pozwala zmniejszyć koszty leczenia chorych z BPH. Profil bezpieczeństwa obydwu terapii jest porównywalny, podczas leczenia dutasterydem występują najczęściej zaburzenia funkcji seksualnych. Terapia dutasterydem jest skuteczna i bezpieczna w długim okresie leczenia (do 4 lat), a skuteczność analizowanego leku została również potwierdzona u pacjentów ze starszej grupy wiekowej ( $\geq 65$  r. ż.).**

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd, kapsułki miękkie) stosowanego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*; BPH), a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [38].

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

### 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [118], jak również w oparciu o rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [120]. Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia i standardy postępowania klinicznego, zestawienie analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [127].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatora/ technologii opcjonalnej, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparator/ technologia opcjonalna, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów

oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [118] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., M.P.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*<sup>®</sup>,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 18.09.2017. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt

przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., M.P.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*<sup>®</sup>,
- *Cochrane Library*.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 17-18.09.2017. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

## 2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – stanowią chorzy z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*; BPH), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [38],
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi stosowanie produktu leczniczego Adadut<sup>®</sup> (dutasteryd) w postaci kapsułek miękkich w dawce 0,5 mg na dobę w monoterapii lub duoterapii z tamsulozyną zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [38]; w przypadku badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, w której stosowano aktywny komparator (finasteryd), uwzględniano również terapię obejmującą dutasteryd +  $\alpha$ -bloker (w niektórych badaniach nie podawano rodzaju stosowanych  $\alpha$ -blokerów),
- komparator/ technologię opcjonalną (ang. *comparison*) – stanowi podawanie finasterydu,

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna [mierzona: zmianą objętości gruczołu krokowego, zmianą nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS lub AUA-SI, zmianą maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax), zmianą objętości moczu zalegającego po mikcji, zmianą stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA), ryzykiem ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH, zmianą poziomu dihydrotestosteronu (DHT) i testosteronu, oceną jakości życia] oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych oraz ryzykiem wycofania z badania/ zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (m.in. badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim, w przypadku badań publikowanych w innych językach korzystano z anglojęzycznych abstraktów,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: chorzy z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH),
- badania oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa dutasterydu (produkt leczniczy Adadut®) podawanego w dawce 0,5 mg na dobę w monoterapii lub duoterapii z tamsulozyną zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [38], w przypadku badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną w której stosowano aktywny komparator (finasteryd), uwzględniano również terapię obejmującą dutasteryd +  $\alpha$ -bloker,
- randomizowane badania kliniczne, a także badania o niższej wiarygodności.

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu

działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EMA (ang. *European Medicines Agency*), na stronach której poszukiwano EPAR (ang. *European public assessment report*) oraz Karty Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*<sup>®</sup>.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., M.P.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (przy udziale osoby

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



trzeciej - P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

## **2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH**

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych proponowanych przez AOTMiT [118].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [118]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to

narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach). Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej poszczególnych pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [122].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [118]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [123].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



wyberana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [124], [125]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej wartości [126].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania rozdz. 14.13. Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

## 2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (J.K., M.P.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy zerowej (badanie przewagi (ang. *superiority*), badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*) czy badanie równoważności (ang. *equivalence*)).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n)

oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,

- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [121].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie wartości średniej i błędu standardowego/ odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

### 2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego [leczenie pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH)], pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej w zakresie postępowania terapeutycznego, opisu aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [127].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

**(P) Populację pacjentów (ang. *population*)** w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią chorzy z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*; BPH), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [38].

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi podanie dutasterydu (produkt leczniczy Adadut®), w postaci kapsułek miękkich w dawce 0,5 mg na dobę w monoterapii lub duoterapii z tamsulozyną zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [38].

**(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną** stanowi podanie finasterydu. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [127].

**(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*)** – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
  - zmiana objętości gruczołu krokowego,
  - zmianą nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS lub AUA-SI,
  - zmiana maksymalnego przepływu cewkowego ( $Q_{max}$ ),
  - zmianą objętości moczu zalegającego po mikcji,
  - zmiana stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA),
  - ryzyko ostrego zatrzymania moczu,
  - ryzyko konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH,
  - zmiana poziomu dihydrotestosteronu (DHT),
  - zmiana poziomu testosteronu,
  - jakość życia,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
  - jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych,

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- o ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych,
- o wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych,
- o zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej.

#### **4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

##### **4.1. WSTĘP**

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (J.K., M.P.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

##### **4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

**Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania dutasterydu (produkt leczniczy Adadut®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).**

Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
<b>Randomizowane badania kliniczne, dutasteryd w monoterapii lub wraz z tamsulozyną</b>				
Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Badanie RCT, prospektywne, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe.	dutasteryd w monoterapii vs finasteryd	bezpośrednie	[1]-[3]
Pacjenci z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym – kryteria włączenia spełniały definicję BPH.	Badanie RCT, prospektywne, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe.		bezpośrednie	[4]
Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Badanie RCT, prospektywne, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe.		bezpośrednie	[5]
Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Badanie RCT (opisane na podstawie abstraktu).		bezpośrednie	[6]
Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Badanie RCT, prospektywne, otwarte, grupy równoległe.	dutasteryd w duoterapii z tamsulozyną vs finasteryd z tamsulozyną	bezpośrednie	[7]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Referencja	
<b>Badania o niższej wiarygodności, w których dutasteryd stosowano w monoterapii, wraz z tamsulozyną lub wraz z <math>\alpha</math>-blokerem</b>				
Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	badanie RCT, prospektywne, z grupą kontrolną	dutasteryd + tamsulozyna/alfuzosyna vs finasteryd + tamsulozyna/alfuzosyna	bezpośrednie	[8]
	nierandomizowane, prospektywne, z grupą kontrolną	dutasteryd w monoterapii vs finasteryd w monoterapii	bezpośrednie	[9]
	nierandomizowane, retrospektywne, z grupą kontrolną	dutasteryd w monoterapii (lub z $\alpha$ -blokerem) vs finasteryd w monoterapii (lub z $\alpha$ -blokerem)	bezpośrednie	[10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20]
	nierandomizowane, prospektywne	dutasteryd w monoterapii	[21], [22], [23], [24], [25]-[26]	
	nierandomizowane, prospektywne	dutasteryd w duoterapii z tamsulozyną	[27], [28]	
	opis przypadku	dutasteryd	[29]	
	Analizy zbiorcze wyników badań pierwotnych	dutasteryd	[46], [47], [48]	
<b>Badania o niższej wiarygodności, w których dutasteryd stosowano wraz z różnymi <math>\alpha</math>-blokerami</b>				
<b>Badania nieopublikowane</b>				
Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego	badania uwzględnione w rejestrze badań	dutasteryd	[30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37]	

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



(BPH).	klinicznych; <a href="http://www.clinical.trial.gov">www.clinical.trial.gov</a>		
	<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>		
	<i>European Medicines Agency, Food and Drug Administration, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	dutasteryd	ChPL [38], FDA [39], [40], Health Canada [41], Lareb [42]
	Badania pierwotne	dutasteryd	[43]-[45]
	Analizy zbiorcze wyników badań pierwotnych	dutasteryd	[46], [47], [48]
	Opracowania wtórne	dutasteryd	[49], [50], [51], [52], [53], [54]
	<b>Opracowania (badania) wtórne</b>		
	Meta-analizy sieciowe	dutasteryd	[55], [56]
	Przeglądy systematyczne z meta-analizą		[57], [58]-[59], [60]
	Przeglądy systematyczne		[61], [62], [63], [64], [65]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA – ang. *European Medicines Agency*; FDA – ang. *Food and Drug Administration*.

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH)**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne, w których dutasteryd stosowany w monoterapii porównywano z finasterydem stosowanym w monoterapii, w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3], [4], [5], [6] oraz 1. randomizowane badanie kliniczne, w którym dutasteryd stosowany w duoterapii z tamsulozyną porównywano z finasterydem stosowanym z tamsulozyną, w analizowanej populacji [7].

### **5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W PORÓWNANIU DO FINASTERYDU W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT**

#### **5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W MONOTERAPII W PORÓWNANIU DO FINASTERYDU W MONOTERAPII W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne, w których dutasteryd stosowany w monoterapii porównywano z finasterydem stosowanym w monoterapii, w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – badanie o akronimie EPICS [1]-[3], badanie Ravish i wsp. 2007 [4], badanie o akronimie ARIA2001 [5] oraz badanie Li i wsp. 2013 [6]. Badanie o akronimie EPICS [1]-[3] opisano w postaci 3 referencji, w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono najbardziej aktualne wyniki badania opublikowane w publikacji pełnotekstowej [1], uzupełnione o dane z raportu klinicznego [3]. Przeprowadzenie meta-analazy wyników powyższych badań nie było możliwe, ze względu na różnorodną metodykę badań, odmienny okres leczenia i obserwacji, brak podobnie definiowanych punktów końcowych które można by zagregować oraz brak podania liczebności pacjentów włączonych do poszczególnych grup w badaniu Ravish i wsp. 2007 [4]. Badanie Li i wsp. 2013 [6] zostało opublikowane w języku chińskim, zgodnie z kryteriami przyjętymi w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono jedynie wyniki opisane w anglojęzycznym abstrakcie [6].

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 2. Opis metodyki badania o akronimie EPICS [1]-[3].

Opis metodyki badania o akronimie EPICS [1]-[3]	
<b>Metodyka badania</b>	<p>Badanie RCT, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe. Badanie z 24-miesięczną, otwartą fazą przedłużoną, podczas której pacjenci otrzymywali tylko dutasteryd w dawce 0,5 mg – <b>faza otwarta służyła jedynie ocenie bezpieczeństwa terapii.</b></p> <p><b>Główne kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-mężczyźni w wieku <math>\geq 50</math> lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH),</li> <li>-początkowy wynik <math>\geq 12</math> punktów w skali AUA-SI (ang. <i>American Urological Association Symptom Index</i>), służącej ocenie nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych,</li> <li>-objętość gruczołu krokowego <math>\geq 30</math> cm<sup>3</sup> oceniana w ultrasonografii przezodbytnicznej (TRUS),</li> <li>-dwie mikcje z maksymalnym przepływem cewkowym (Qmax) <math>&lt; 15</math> ml/s i minimalna ilość wydalonego moczu <math>\geq 125</math> ml.</li> </ul>
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd; N=813; do otwartej fazy włączono N=222.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd; N=817; do otwartej fazy włączono N=226.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji – 12 miesięcy w fazie RCT i 24 miesiące w fazie otwartej.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg, finasteryd w dawce 5 mg, leki podawane doustnie raz na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut® [38] oraz Finasteryd TEVA® [129].
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Objętość gruczołu krokowego – główny punkt końcowy badania</b>	Oceniana przed randomizacją oraz w 3 i 12 miesiącu po randomizacji, na podstawie wyników TRUS (ultrasonografii przezodbytnicznej), według wzoru: $n/6$ (wymiar przednio-tylny x wymiar głowowo-ogonowy x wymiar poprzeczny).
<b>Nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych</b>	Oceniane w skali AUA-SI przez pacjenta przed randomizacją, w momencie rozpoczęcia badania oraz w 3, 6 i 12 miesiącu po randomizacji.
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)</b>	Oceniany przed randomizacją, w momencie rozpoczęcia badania oraz w 3, 6 i 12 miesiącu po randomizacji.
<b>Stężenie swoistego antygenu sterczowego (ang. <i>prostate specific antigen</i>; PSA)</b>	Oceniane w momencie rozpoczęcia badania oraz w 3 i 12 miesiącu po randomizacji, próbki krwi do badania pobierane przed badaniem TRUS.
<b>Ocena profilu bezpieczeństwa</b>	Zbierano informacje na temat zdarzeń/działań niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych, monitorowano parametry laboratoryjne i poziom PSA.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
W badaniu podano, że ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT (definiowanej w fazie podwójnego zaślepienia jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do tej fazy badania, natomiast w fazie otwartej jako wszyscy pacjenci włączeni do fazy otwartej, po ukończeniu 12-miesięcznej fazy podwójnie zamaskowanej); w fazie RCT: N=813 w grupie badanej i N=817 w grupie kontrolnej. Jednak w referencji wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono dla innych, niezdefiniowanych liczebności chorych.	
Wizyty kontrolne odbywały się co 3, 6, 9 i 12 tygodni terapii w fazie RCT oraz w: 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36 i 40 miesiącu od randomizacji w fazie otwartej.	

Tabela 3. Opis metodyki badania Ravish i wsp. 2007 [4].

Opis metodyki badania Ravish i wsp. 2007 [4]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie RCT, prospektywne, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, brak informacji o liczbie ośrodków w których przeprowadzono badanie. <b>Główne kryteria włączenia:</b> - mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym, - maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) < 15 ml/s, - objętość gruczołu krokowego > 30 cm <sup>3</sup> , - wynik oceny nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych w skali IPSS (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> ) > 7.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym – kryteria włączenia spełniały definicję BPH.
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd; brak informacji o liczebności grupy.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd; brak informacji o liczebności grupy.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji – 12 tygodni.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg, finasteryd w dawce 5 mg, leki podawane doustnie raz na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut® [38] oraz Finasteryd TEVA® [129].
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych – główny punkt końcowy</b>	Oceniane przed randomizacją oraz w 12 tygodniu po randomizacji w skali IPSS.
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)</b>	Oceniany przed randomizacją oraz w 12 tygodniu po randomizacji za pomocą badania uroflowmetrycznego.
<b>Objętość gruczołu krokowego</b>	Oceniana przed randomizacją oraz w 12 tygodniu po randomizacji na podstawie wyników ultrasonografii.
<b>Ocena dolegliwości chorych</b>	Przeprowadzana w oparciu o skalę ang. <i>BPH Impact Index</i> .
<b>Ostre zatrzymanie moczu i konieczność leczenia chirurgicznego z powodu BPH</b>	Brak.
<b>Ocena profilu bezpieczeństwa</b>	Zbierano informacje na temat zdarzeń/działań niepożądanych.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Nie podano w jakiej populacji przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, nie podano również liczebności pacjentów przydzielonych do grup.	
Wizyty kontrolne odbywały się w 3, 6, 9 i 12 tygodniu terapii.	



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 4. Opis metodyki badania o akronimie ARIA2001 [5].

Opis metodyki badania o akronimie ARIA2001 [5]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie RCT II fazy, wielośrodkowe, prospektywne, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe. <b>Główne kryteria włączenia:</b> - mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), zdiagnozowanym na podstawie historii choroby i badania fizykalnego, -objętość gruczołu krokowego $\geq 30$ cm <sup>3</sup> .
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd w dawkach: 0,01 mg (N=58); 0,05 mg (N=53); 0,5 mg (N=57); 2,5 mg (N=57); 5 mg (N=60); ogółem N=285.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd; N=55.
<b>Grupa kontrolna</b>	Placebo; N=59.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia – 24 tygodnie, okres obserwacji – 40 tygodni.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawkach: 0,01 mg; 0,05 mg; 0,5 mg; 2,5 mg; 5,0 mg; finasteryd w dawce 5 mg, leki podawane doustnie raz na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut® [38] oraz Finasteryd TEVA® [129].
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Poziom dihydrotestosteronu i testosteronu</b>	Oznaczany przed randomizacją oraz po 24 tygodniach leczenia.
<b>Poziom hormonu luteinizującego (LH)</b>	Oznaczany przed randomizacją oraz po 24 tygodniach leczenia u 20 pacjentów z grupy placebo, dutasterytu podawanego w dawce 0,5 mg i finasterydu.
<b>Ocena profilu bezpieczeństwa</b>	Zbierano informacje na temat zdarzeń/działań niepożądanych.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Nie podano definicji populacji w której przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii.	
Wizyty kontrolne odbywały się co 4 tygodnie.	

Tabela 5. Opis metodyki badania Li i wsp. 2013 [6].

Opis metodyki badania Li i wsp. 2013 [6] (opisane na podstawie abstraktu)	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie RCT. <b>Główne kryteria włączenia:</b> - pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd w monoterapii; N=36.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd w monoterapii; N=36.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji – 6 miesięcy.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg, nie podano dawki finasterydu. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut® [38].
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych oceniane w skali IPSS</b>	Brak.
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)</b>	
<b>Objętość gruczołu krokowego</b>	
<b>Jakość życia</b>	
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji</b>	
<b>Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA)</b>	
<b>Ocena profilu bezpieczeństwa</b>	

## **Badanie o akronimie EPICS [1]-[3]**

### **Zmiana objętości gruczołu krokowego**

Oceniana w 3 i 12 miesiącu od randomizacji.

Tabela 6. Zmiana objętości gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3] – wyniki dla fazy RCT.

Punkt końcowy		Grupa badana dutasteryd; średnia	Grupa kontrolna finasteryd; średnia	MD [95% CI]**	Wartość p**
<b>populacja ogólna</b>					
<b>Adjustowana średnia procentowa zmiana objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej<sup>^</sup></b>	<b>w 3 miesiącu leczenia</b>	-18,3 N=779	-18,5 N=781	0,3 [-1,5; 2,1]	0,76
	<b>w 12 miesiącu leczenia</b>	-26,3 N=787	-26,7 N=788	0,4 [-1,4; 2,3]	0,65
<b>populacja pacjentów z początkową objętością gruczołu krokowego &lt; 40 cm<sup>3</sup></b>					
<b>Adjustowana średnia procentowa zmiana objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej<sup>^</sup></b>	<b>w 3 miesiącu leczenia</b>	-13,7 N=223	-16,6 N=229	2,9 [-0,6; 6,4]	0,10
	<b>w 12 miesiącu leczenia</b>	-22,6 N=226	-24,2 N=230	1,6 [-1,9; 5,0]	0,37
<b>populacja pacjentów z początkową objętością gruczołu krokowego ≥ 40 cm<sup>3</sup></b>					
<b>Adjustowana średnia procentowa zmiana objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej<sup>^</sup></b>	<b>w 3 miesiącu leczenia</b>	-20,0 N=556	-19,4 N=552	-0,6 [-2,7; 1,4]	0,54
	<b>w 12 miesiącu leczenia</b>	-27,6 N=561	-27,7 N=558	0,1 [-2,1; 2,4]	0,90

\*\*wartości podane w publikacjach referencyjnych [1], [3]. <sup>^</sup>Obliczono z zastosowaniem metody LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Zarówno po 3 jak i 12 miesiącach leczenia nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy dutasterydem i finasterydem w średniej procentowej redukcji objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej, w żadnej z analizowanych populacji pacjentów [1]-[3].

### **Zmiana nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) oceniana w skali AUA-SI**

Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych dokonywana była w skali AUA-SI (ang. *American Urological Association Symptom Index*) przez pacjenta przed randomizacją, w momencie rozpoczęcia badania oraz w 3, 6 i 12 miesiącu po randomizacji.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



**Tabela 7. Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w skali AUA-SI podczas leczenia dutasterylem w monoterapii względem finasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3] – wyniki dla fazy RCT.**

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana dutasterylem; N=795 średnia	Grupa kontrolna finasterylem; N=795 średnia	MD [95% CI]**	Wartość p**
<b>Adjustowana średnia zmiana liczby punktów w skali AUA-SI względem wartości wyjściowych<sup>^</sup></b>	3 miesiąc	-3,6 N=793	-3,8 N=791	0,2 [-0,3; 0,7]	0,49
	6 miesiąc	-4,9	-4,9	-0,0 [-0,6; 0,5]	0,93
	12 miesiąc	-5,8	-5,5	-0,3 [-0,8; 0,3]	0,38

\*\*wartości podane w publikacjach referencyjnych [1], [3]. <sup>^</sup>Obliczono z zastosowaniem metody LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy dutasterylem i finasterylem w średniej redukcji liczby punktów w skali AUA-SI względem wartości wyjściowych. Oznacza to, że dutasteryd i finasteryd w podobnym stopniu prowadzą do redukcji nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3].

### Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax)

**Tabela 8. Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) podczas leczenia dutasterylem w monoterapii względem finasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3] – wyniki dla fazy RCT.**

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana dutasterylem; N=784 średnia	Grupa kontrolna finasterylem; N=789 średnia	MD [95% CI]**	Wartość p**
<b>Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) względem wartości wyjściowych [ml/s] (adjustowana średnia)<sup>^</sup></b>	3 miesiąc	1,6 N=768	1,5 N=763	0,2 [-0,2; 0,5]	0,34
	6 miesiąc	2,0 N=781	1,6 N=782	0,3 [-0,0; 0,7]	0,059
	12 miesiąc	2,0 N=784	1,7 N=789	0,3 [-0,1; 0,7]	0,14

\*\*wartości podane w publikacjach referencyjnych [1], [3]. <sup>^</sup>Obliczono z zastosowaniem metody LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy dutasterylem i finasterylem w zwiększeniu maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) względem wartości wyjściowych. Oznacza to, że dutasteryd i finasteryd w podobnym stopniu prowadzą do zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3].

## Swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen; PSA*)

Tabela 9. Zmiana stężenia swoistego antygeny sterczowego podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3] – wyniki dla fazy RCT.

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana dutasteryd; średnia	Grupa kontrolna finasteryd; średnia	MD [95% CI]**	Wartość p**
Średnia procentowa zmiana stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA) względem wartości początkowych <sup>^</sup>	3 miesiąc	-40,3 N=761	-38,9 N=760	bd	bd
	12 miesiąc	-49,5 N=789	-47,7 N=786	bd	bd

\*\*wartości podane publikacjach referencyjnych [1], [3]. bd-brak danych w publikacji źródłowej i możliwości obliczenia parametru. <sup>^</sup>Obliczono z zastosowaniem metody LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Z uwagi na brak wystarczających danych w publikacjach referencyjnych, nie była możliwa ocena istotności statystycznej pomiędzy grupami, w odniesieniu do redukcji stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA) względem wartości wyjściowych [1]-[3].

## Badanie Ravish i wsp. 2007 [4]

### Zmiana nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) oceniana w skali IPSS

Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych dokonywana była w skali IPSS (ang. *International Prostate Symptom Score*). Skala IPSS składa się z siedmiu pytań o różne objawy. Można je podzielić na objawy fazy napełniania – ang. *irritative* oraz objawy fazy opróżniania ang. *obstructive*. Objawy o niewielkim nasileniu obejmują zakres punktów od 0 do 7, o średnim od 8 do 19, a suma punktów między 20 a 35 świadczy o znacznym nasileniu objawów.

Tabela 10. Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w skali IPSS podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym [4]#.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd; brak podania liczebności grupy; średnia	Grupa kontrolna finasteryd; brak podania liczebności grupy; średnia	MD [95% CI]	Wartość p**
Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych	-4,33	-2,67	bd	<0,05

#okres leczenia i obserwacji -12 tygodni. \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej. bd-brak danych w publikacji źródłowej i możliwości obliczenia parametru.

Wykazano istotnie statystycznie większą redukcję liczby punktów w skali IPSS oceniającej nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), po 12 tygodniach leczenia dutasterydem względem finasterydu, u pacjentów z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym [4].

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Autorzy badania podali, że poprawa w zakresie raportowanych objawów choroby była obserwowana istotnie statystycznie wcześniej u pacjentów leczonych dutasterylem w porównaniu do finasterydu [4].

### Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)

Tabela 11. Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) podczas leczenia dutasterylem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym [4]#.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd; brak podania liczebności grupy; średnia	Grupa kontrolna finasteryd; brak podania liczebności grupy; średnia	MD [95% CI]	Wartość p**
Średnia zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) względem wartości wyjściowych [ml/s]	2,31	1,79	bd	<0,05

#okres leczenia i obserwacji -12 tygodni. \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej. bd-brak danych w publikacji źródłowej i możliwości obliczenia parametru.

Wykazano istotnie statystycznie większą poprawę w odniesieniu do zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) względem wartości wyjściowych, po 12 tygodniach leczenia dutasterylem względem finasterydu, u pacjentów z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym [4].

### Zmiana objętości gruczołu krokowego

Tabela 12. Zmiana objętości gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterylem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym [4]#.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd; brak podania liczebności grupy; %	Grupa kontrolna finasteryd; brak podania liczebności grupy; %	MD [95% CI]	Wartość p**
Średnia, procentowa zmiana objętości gruczołu krokowego	5,43	5,31	bd	>0,05

#okres leczenia i obserwacji -12 tygodni. \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej. bd-brak danych w publikacji źródłowej i możliwości obliczenia parametru.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmniejszenia objętości gruczołu krokowego po 12 tygodniach leczenia dutasterylem względem finasterydu, u pacjentów z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym [4].

### Ostre zatrzymanie moczu (ang. *acute urinary retention*; AUR)/ konieczność leczenia chirurgicznego z powodu BPH

Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu/ konieczności leczenia chirurgicznego z

powodu BPH oceniano w trakcie 12 tygodni badania.

**Tabela 13. Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu/ konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym [4]#.**

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd; brak podania liczebności grupy; n	Grupa kontrolna finasteryd; brak podania liczebności grupy; n	RR/RB [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Ostre zatrzymanie moczu/ konieczność leczenia chirurgicznego z powodu BPH	0	0	-	-	-

#okres leczenia i obserwacji -12 tygodni. ^nie dokonano obliczeń ze względu na brak wystąpienia analizowanych zdarzeń w żadnej z grup.

W żadnej z analizowanych grup nie raportowano wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu lub konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH [4].

### Ocena dolegliwości chorych/jakości życia

Ocena dolegliwości chorych/jakości życia przeprowadzana była w oparciu o skalę ang. *BPH Impact Index* (BII) w trakcie 12 tygodni badania. Skala BII pozwala ocenić wpływ objawów BPH na zdrowie pacjenta i jego funkcjonowanie. Zawiera 4 pytania dotyczące problemów dotyczących mikcji podczas ostatnich miesięcy: pytania dotyczą fizycznego dyskomfortu, obaw o swój stan zdrowia, stopnia uciążliwości objawów oraz jak dalece objawy choroby mają wpływ na wykonywanie codziennych czynności. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 13 punktów, wyższy wynik oznacza większe nasilenie dolegliwości [145]. Zarówno leczenie finasterydem jak i dutasterydem prowadziło do zmniejszenia dolegliwości wynikających z BPH, bez względu na początkową wielkość gruczołu krokowego. Średnia redukcja wyniku w skali *BPH Impact Index* względem wartości wyjściowych wynosiła 0,61 w grupie dutasterydu i 0,41 w grupie finasterydu (w badaniu nie podano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami) [4].

### Badanie o akronimie ARIA2001 [5]

Analizowane badanie miało na celu ocenę wpływu 5 różnych dawek dutasterydu stosowanego w monoterapii na poziom dihydrotestosteronu i testosteronu w porównaniu do finasterydu stosowanego w monoterapii i placebo. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono:

- wyniki dotyczące porównania z aktywnym komparatorem (finasterydem),
- wyniki z zakresu oceny skuteczności dotyczące dawki dutasterydu zgodnej z ChPL Adadut® (0,5 mg na dobę),
- wyniki z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa dotyczące wszystkich analizowanych dawek dutasterydu.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 14. Poziom dihydrotestosteronu, testosteronu oraz hormonu luteinizującego podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [5].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana dutasteryd (dawka 0,5 mg); N=57	Grupa kontrolna finasteryd; N=55	Wartość p**
Poziom dihydrotestosteronu, średnia±SD [pg/ml]	wartość początkowa	380,0 ±154,8	375,4 ±193,0	-
	24 tydzień	23,8 ±13,1	117,6 ±88,9	
Zmiana poziomu dihydrotestosteronu względem wartości początkowej, %±SD^	24 tydzień	-94,7 ±3,3	-70,8 ±18,3	<0,001
Poziom testosteronu, średnia±SD [ng/dl]	wartość początkowa	422,6 ±145,3	413,5 ±134,3	-
	24 tydzień	506,0 ±125,2	474,7 ±178,5	
Zmiana poziomu testosteronu względem wartości początkowej, %±SD^	24 tydzień	21,2 ±37,8	13,6 ±34,7	>0,05
Poziom hormonu luteinizującego, średnia±SD [mIU/ml]	wartość początkowa	6,9 ± 3,8	4,5 ± 1,9	-
Zmiana poziomu hormonu luteinizującego względem wartości początkowej, średnia ±SD [mIU/ml]	24 tydzień	0,3 ± 2,7	0,2 ± 1,4	>0,05

\*\*wartości podane w publikacji referencyjnej. IU-jednostka międzynarodowa. ^zmiany % są wyrażone w postaci średnich adjustowanych.

U pacjentów leczonych dutasterydem w dawce 0,5 mg na dobę obserwowano istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większy spadek poziomu dihydrotestosteronu w 24 tygodniu względem wartości początkowej niż w grupie leczonej finasterydem. W odniesieniu do pozostałych analizowanych hormonów nie wykazano istotności statystycznej dla różnic pomiędzy grupami [5].

### Badanie Li i wsp. 2013 [6]

Tabela 15. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii w porównaniu do finasterydu w monoterapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [6]#.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd; N=36	Grupa badana finasteryd; N=36	Wartość p pomiędzy grupami**
Zmiana wyniku w skali IPSS względem wartości początkowej	6,7±0,9*	6,0±1,3*	<0,01
Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)	bd	bd	<0,01
Objętość gruczołu krokowego	bd	bd	<0,01
Jakość życia	bd	bd	<0,01
Objętość moczu zalegającego po mikcji	bd	bd	<0,01
Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA)	bd	bd	>0,05
Wskaźnik efektywności (%)	94,4	91,6	>0,05

#okres leczenia i obserwacji – 6 miesięcy.\*wynik prawdopodobnie podany jako średnia±SD (jednak brak takiej informacji w abstrakcie). \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej. bd-brak danych.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez Autorów badania klinicznego wskazują na istotną statystycznie ( $p<0,01$ ) przewagę dutasterydu nad finasterydem w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze

strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS. Wykazano też istotne statystycznie ( $p < 0,01$ ) różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do redukcji objętości gruczołu krokowego i zmniejszenia objętości moczu zalegającego po mikcji, zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego i poprawy jakości życia, w populacji chińskich pacjentów z BPH, nie precyzując jednak kierunku tych różnic (można tylko podejrzewać, że przewagę wykazywał dutasteryd podobnie jak w przypadku oceny w skali IPSS). Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupami w zakresie wpływu obydwu leków na stężenie swoistego antygeny sterczowego (PSA) i wskaźnika efektywności [6].

### 5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W MONOTERAPII W PORÓWNANIU DO FINASTERYDU W MONOTERAPII W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT

#### Badanie o akronimie EPICS [1]-[3]

W ocenie profilu bezpieczeństwa uwzględniono również dane raportowane w badaniu włączonym do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [49], w którym podano wyniki z badania o akronimie EPICS [1]-[3].

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3], [49] – wyniki dla fazy RCT#.

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana dutasteryd; N=813 n (%)	Grupa kontrolna finasteryd; N=817 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Jakiegokolwiek	396 (49)	409 (50)	0,97 [0,88; 1,07]	>0,05	-
Ciężkie	55 (7)	43 (5)	1,29 [0,88; 1,89]	>0,05	-
Związane z zastosowanym leczeniem	140 (17)	161 (20)	0,87 [0,71; 1,07]	>0,05	-
Związane z zastosowanym leczeniem i prowadzące do wycofania z badania	8 (1)	16 (2)	0,50 [0,22; 1,14]	>0,05	-
Prowadzące do wycofania z badania	38 (5)	35 (4)	1,09 [0,70; 1,70]	>0,05	-
<b>Działania/zdarzenia niepożądane występujące u <math>\geq</math> 3% pacjentów [3] oraz o szczególnym znaczeniu [1]</b>					
Impotencja	63 (8)	74 (9)	0,86 [0,62; 1,18]	>0,05	-
Spadek libido	41 (5)	50 (6)	0,82 [0,55; 1,23]	>0,05	-
Wirusowe infekcje układu oddechowego	34 (4)	40 (5)	0,85 [0,55; 1,33]	>0,05	-
Ból głowy	26 (3)	28 (3)	0,93 [0,56; 1,57]	>0,05	-



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Zwroty głowy i zmęczenie</b>	25 (3)	22 (3)	1,14 [0,65; 1,99]	>0,05	-	
<b>Ból mięśniowo-szkieletowy</b>	29 (4)	24 (3)	1,21 [0,72; 2,06]	>0,05	-	
<b>Zaburzenia ejakulacji</b>	14 (2)	14 (2)	1,00 [0,49; 2,06]	>0,05	-	
<b>Zaburzenia funkcji seksualnych</b>	1 (<1)	2 (<1)	0,50 [0,07; 3,83]	>0,05	-	
<b>Ginekomastia</b>	9 (1)	10 (1)	0,90 [0,38; 2,15]	>0,05	-	
<b>Nadciśnienie</b>	19 (2)	16 (2)	1,19 [0,63; 2,28]	>0,05	-	
<b>Ostre zatrzymanie moczu</b>	16 (2)	11 (1)	1,46 [0,69; 3,08]	>0,05	-	
<b>Zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego<sup>^</sup></b>	2 (<1)	1 (<1)	2,01 [0,26; 15,32]	>0,05	-	
<b>Zaburzenia parametrów laboratoryjnych [49]</b>						
<b>Jakikolwiek wynik poza granicami referencyjnymi</b>	27 (4)	25 (3)	1,09 [0,64; 1,84]	>0,05	-	
<b>Zaburzenia funkcji wątroby</b>	<b>całkowita bilirubina <math>\geq</math> 2,5 x GGN</b>	2 (<1)	0 (0)	Peto OR=7,44 [0,47; 118,96]	>0,05	-
	<b>alkaliczna fosfataza &gt; 1,5 x GGN</b>	5 (<1)	4 (<1)	1,26 [0,37; 4,31]	>0,05	-
<b>Zaburzenia hematologiczne</b>	<b>liczba płytek krwi &lt; 0,75 x DGN</b>	4 (<1)	5 (<1)	0,80 [0,23; 2,75]	>0,05	-
	<b>średnia objętość krwinki czerwonej &lt; 0,9 x DGN</b>	6 (<1)	7 (<1)	0,86 [0,30; 2,43]	>0,05	-
	<b>średnia objętość krwinki czerwonej &gt; 1,1 x GGN</b>	2 (<1)	2 (<1)	1,00 [0,18; 5,68]	>0,05	-
	<b>hemoglobina &lt; 0,75 x DGN</b>	0 (0)	2 (<1)	Peto OR=0,14 [0,008; 2,17]	>0,05	-
<b>Poziom glukozy</b>	<b>&lt; 0,7 x DGN</b>	1 (<1)	2 (<1)	0,50 [0,07; 3,83]	>0,05	-
	<b>&gt; 1,75 x GGN</b>	4 (<1)	4 (<1)	1,00 [0,28; 3,65]	>0,05	-

#okres obserwacji – 12 miesięcy. <sup>^</sup> pacjenci wymagający zabiegu chirurgicznego gruczołu krokowego charakteryzowali się początkową objętością gruczołu krokowego wynoszącą  $\geq 40$  cm<sup>3</sup>. \*wartości obliczone przez Autorów analizy. GGN – górna granica normy, DGN – dolna granica normy.

Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy dutasterydem i finasterydem stosowanymi w monoterapii, w zakresie profilu bezpieczeństwa, podczas 12 miesięcy randomizowanej fazy badania o akronimie EPICS [1]-[3], [49]. Większość raportowanych w czasie trwania fazy randomizowanej działań/zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany.

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3] – wyniki dla fazy otwartej#.

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana dutasteryd; N=448 n (%)
Jakiegokolwiek	200 (45)
Ciężkie	47 (10)
Ciężkie, prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem	3 (<1)
Ciężkie, prowadzące do zgonu	8 (1,8)
Ciężkie, prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do zgonu	1 (<0,5)
Związane z zastosowanym leczeniem	47 (10)
Związane z zastosowanym leczeniem i prowadzące do wycofania z badania	13 (3)
Prowadzące do wycofania z badania	32 (7)
<b>Najczęstsze działania/zdarzenia niepożądane [3]^ oraz działania/zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu [1]</b>	
Nadciśnienie	29 (6)
Ból mięśniowo-szkieletowy	16 (4)
Wirusowe infekcje układu oddechowego	15 (3)
Wirusowe infekcje ucha, nosa i gardła	15 (3)
Impotencja	14 (3)
Zaburzenia metabolizmu lipidów	13 (3)
Krwawienie z układu moczowego	10 (2)
Ból i dyskomfort w obrębie brzucha	10 (2)
Ból głowy	10 (2)
Ból stawów i gościec stawowy	9 (2)
Dusznicza bolesna	9 (2)
Zawał mięśnia sercowego	7 (2)
Zawroty głowy	7 (2)
Nudności i wymioty	6 (1)
Spadek libido	5 (1)
Wysypka skórna	4 (2)
Zaburzenia ejakulacji	4 (<1)
Nowotwór gruczołu krokowego	4 (<1)
Ginekomastia	3 (<1)
Zaburzenia funkcji seksualnych	0 (0)

#okres obserwacji – 2. i 3. rok badania. ^w tabeli podano zsumowane wyniki dla wszystkich pacjentów leczonych dutasterydem, bez względu na wcześniej stosowane leczenie w fazie RCT.

W czasie otwartej fazy badania trwającej w 2. i 3. roku od rozpoczęcia fazy randomizowanej, działania/zdarzenia niepożądane wystąpiły u 45% pacjentów leczonych dutasterydem. Dziesięć procent pacjentów doświadczyło ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych, a u 7% chorych występujące działania/zdarzenia niepożądane prowadziły do wycofania z badania.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



### **Badanie Ravish i wsp. 2007 [4]**

Do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych w obydwu grupach zaliczono: infekcje ucha/ nosa/ gardła, złe samopoczucie, zmęczenie, bóle głowy, ból mięśniowoszkieletowy i zawroty głowy. Przedwczesne zakończenie badania nastąpiło u 8% pacjentów leczonych dutasterydem i 10% chorych otrzymujących finasteryd, jednak nie było związane z zastosowaną terapią. W obydwu grupach występowały zaburzenia funkcji seksualnych, jednak raportowane były rzadko, a częstość ich występowania nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami [4].

### **Badanie o akronimie ARIA2001 [5]**

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę profilu bezpieczeństwa dutasterydu w monoterapii względem finasterydu w monoterapii. Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych przedstawiono dla wszystkich pięciu analizowanych w badaniu dawek dutasterydu, natomiast porównanie względem finasterydu przeprowadzono dla dawki zalecanej w ChPL Adadut® - 0,5 mg dutasterydu.

**Tabela 18. Profil bezpieczeństwa dutasterydu w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – działania/zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów w co najmniej jednej grupie [5].**

Punkt końcowy	Dutasteryd, dawka:					Grupa kontrolna finasteryd; N=55; n (%)	RR [95% CI]^*	Wartość p*
	0,01 mg; N=58; n (%)	0,05 mg; N=53; n (%)	Grupa badana 0,5 mg; N=57; n (%)	2,5 mg; N=57; n (%)	5,0 mg; N=60; n (%)			
Jakiegokolwiek działanie/zdarzenie niepożądane	43 (74)	40 (75)	<b>44 (77)</b>	36 (63)	40 (67)	<b>38 (69)</b>	1,12 [0,89; 1,42]	>0,05
Jakiegokolwiek działanie niepożądane mające związek z zastosowanym leczeniem	11 (19)	12 (23)	<b>17 (30)</b>	10 (18)	17 (28)	<b>16 (29)</b>	1,03 [0,58; 1,81]	>0,05
Infekcje ucha, nosa i gardła	2 (3)	7 (13)	<b>7 (12)</b>	4 (7)	6 (10)	<b>8 (15)</b>	0,84 [0,34; 2,10]	>0,05
Zmiana libido	4 (7)	2 (4)	<b>6 (11)</b>	4 (7)	8 (13)	<b>7 (13)</b>	0,83 [0,31; 2,21]	>0,05
Złe samopoczucie i zmęczenie	3 (5)	5 (9)	<b>3 (5)</b>	2 (4)	6 (10)	<b>3 (5)</b>	0,96 [0,23; 4,04]	>0,05
Ból mięśniowoszkieletowy	1 (2)	3 (6)	<b>4 (7)</b>	3 (5)	4 (7)	<b>6 (11)</b>	0,64 [0,20; 2,01]	>0,05
Ból głowy	4 (7)	5 (9)	<b>2 (4)</b>	2 (4)	4 (7)	<b>6 (11)</b>	0,32 [0,08; 1,33]	>0,05
Impotencja	1 (2)	6 (11)	<b>3 (5)</b>	2 (4)	5 (8)	<b>6 (11)</b>	0,48	>0,05

5.1. Analiza skuteczności klinicznej dutasterydu (produkt leczniczy Adadut®) w porównaniu do finasterydu w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) – na podstawie badań RCT



							[0,14; 1,67]	
<b>Zawroty głowy</b>	6 (10)	0 (0)	<b>4 (7)</b>	0 (0)	3 (5)	<b>2 (4)</b>	1,93 [0,43; 8,78]	>0,05

^wynik dla porównania dutasterydu w dawce 0,5 mg względem finasterydu. #okres leczenia - 24 tygodnie, obserwacji – 40 tygodni. \*wartości obliczone przez Autorów Analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy dutasterydem i finasterydem stosowanymi w monoterapii, w zakresie profilu bezpieczeństwa, podczas 24 tygodni terapii [5].

### **Badanie Li i wsp. 2013 [6]**

**Tabela 19. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [6]#.**

<b>Działanie/zdarzenie niepożądane</b>	<b>Grupa badana dutasteryd; N=36 n (%)</b>	<b>Grupa kontrolna finasteryd; N=36 n (%)</b>	<b>RR [95% CI]*</b>	<b>Wartość p*</b>	<b>NNT [95% CI]*</b>
<b>Jakiegokolwiek</b>	2 (5,5)	3 (8,3)	0,67 [0,14; 3,17]	>0,05	-

#okres leczenia i obserwacji – 6 miesięcy.\*wartości obliczone przez Autorów Analizy.

Ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych pomiędzy dutasterydem i finasterydem stosowanymi w monoterapii w populacji chińskich pacjentów nie różniło się istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) [6].

### **5.1.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W DUOTERAPII Z TAMSULOZYNĄ W PORÓWNANIU DO FINASTERYDU W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1. randomizowane badanie kliniczne, w którym dutasteryd stosowany w duoterapii z tamsulozyną porównywano z finasterydem stosowanym z tamsulozyną, w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – badanie Mohanty i wsp. 2006 [7].

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 20. Opis metodyki badania Mohanty i wsp. 2006 [7].

Opis metodyki badania Mohanty i wsp. 2006 [7]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie RCT, prospektywne, otwarte, grupy równoległe. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -pacjenci z objawowym, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), bez bezwzględnego wskazania do leczenia chirurgicznego, -wiek 40-80 lat.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd + tamsulozyna; N=52.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd + tamsulozyna; N=53.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji – 6 miesięcy (24 tygodnie).
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg, tamsulozyna w dawce 0,4 mg, finasteryd w dawce 5 mg, wszystkie leki podawane doustnie raz na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut® [38]. W ChPL Finasteryd TEVA® [129] nie zdefiniowano czy lek należy podawać z tamsulozyną.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Ostre zatrzymanie moczu</b>	Brak.
<b>Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych</b>	Oceniane w skali IPSS (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> ).
<b>Poprawa objawów związanych z BPH</b>	Poprawa objawów BPH (mierzona redukcją punktów w skali oceniającej nasilenie objawów), przepływu cewkowego i ogólnego samopoczucia.
<b>Funkcje seksualne</b>	Subiektywna ocena pacjentów dotycząca zaburzeń seksualnych (przejściowe zaburzenia erekcji, obniżenie libido) i zaburzeń ejakulacji, prowadzona w oparciu o kwestionariusz MSHQ (ang. <i>male sexual health questionnaire</i> ).
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)</b>	Brak.
<b>Stężenie swoistego antygenu sterczowego (ang. <i>prostate specific antigen</i>; PSA)</b>	Brak.
<b>Całkowita objętość gruczołu krokowego (ang. <i>total prostate volume</i>; TPV)</b>	Brak.
<b>Parametry życiowe</b>	Pomiar skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz tętna.
<b>Ocena profilu bezpieczeństwa</b>	Brak.
<b>Ocena funkcji wątroby</b>	Brak.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT – z wykluczeniem pacjentów, którzy zostali utraceni z badania; N=50 w grupie badanej i N=50 w grupie kontrolnej.	
Wizyty kontrolne odbywały się pod koniec 2., 4., 8., 12. i 24 tygodnia terapii.	

### Badanie Mohanty i wsp. 2006 [7]

#### **Ostre zatrzymanie moczu (ang. *acute urinary retention*; AUR)**

Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu oceniano w trakcie 24 tygodni badania.

Tabela 21. Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7]#.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=50 n (%)	Grupa kontrolna finasteryd + tamsulozyna; N=50 n (%)	RR/RB [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Ostre zatrzymanie moczu^	0 (0)	0 (0)	-	-	-

#okres leczenia i obserwacji-24 tygodnie. ^nie dokonano obliczeń ze względu na brak wystąpienia analizowanych zdarzeń w żadnej z grup.

W żadnej z analizowanych grup nie raportowano wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu [7].

### Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, oceniana w skali IPSS

Zmianę nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych oceniano po 12 i 24 tygodniach badania. Skala IPSS (ang. *International Prostate Symptom Score*) składa się z siedmiu pytań o różne objawy. Można je podzielić na objawy fazy napełniania – ang. *irritative* oraz objawy fazy opróżniania ang. *obstructive*. Objawy o niewielkim nasileniu obejmują zakres punktów od 0 do 7, o średnim od 8 do 19, a suma punktów między 20 a 35 świadczy o znacznym nasileniu objawów [146].

Tabela 22. Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w skali IPSS podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=50 średnia±SD	Grupa kontrolna finasteryd + tamsulozyna; N=50 średnia±SD	MD [95% CI]*	Wartość p**
Średnia zmiana liczby punktów ogółem w skali IPSS względem wartości wyjściowych	12 tygodni	-6,9±2,3	-4,8±4,2	-2,1 [-3,43; -0,77]	<0,05
	24 tygodnie	-10,4±2,8	-6,3±4,1	-4,1 [-5,48; -2,72]	<0,001
Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych (punktacja dotycząca tylko fazy opróżniania, ang. <i>obstructive</i> )	12 tygodni	-3,9±1,5	-2,5±2,3	-1,4 [-2,16; -0,64]	<0,05
	24 tygodnie	-6,1±1,9	-3,5±2,5	-2,6 [-3,47; -1,73]	<0,001
Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych (punktacja dotycząca tylko fazy napełniania, ang. <i>irritative</i> )	12 tygodni	-2,9±1,2	-2,1±2,0	-0,8 [-1,45; -0,15]	>0,05 <0,05*
	24 tygodnie	-2,8±1,6	-2,6±1,9	-0,2 [-0,89; 0,49]	>0,05

\*wartości obliczone przez Autorów Analizy. \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Zarówno w grupie pacjentów leczonych dutasterydem w kombinacji z tamsulozyną jak również finasterydem w kombinacji z tamsulozyną, obserwowano istotną statystycznie redukcję liczby punktów

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



w skali IPSS, oceniającej nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), zarówno po 12 jak i 24 tygodniach leczenia. Redukcja była istotna statystycznie w zakresie punktacji dotyczącej fazy napełniania (ang. *irritative*), fazy opróżniania (ang. *obstructive*), jak również w ogólnej punktacji w skali IPSS, względem wartości początkowych ( $p < 0,01$ ) [7].

Wykazano istotnie statystycznie większą redukcję liczby punktów w skali IPSS oceniającej nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), zarówno po 12 ( $p < 0,05$ ) jak i 24 ( $p < 0,001$ ) tygodniach leczenia w wyniku zastosowania dutasterydu w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną. Istotną statystycznie redukcję w wyniku zastosowania dutasterydu z tamsulozyną w porównaniu do komparatora obserwowano w odniesieniu do ogólnej punktacji w skali IPSS, jak również w odniesieniu do punktacji dotyczącej fazy opróżniania (ang. *obstructive*) oraz w analizie Autorów niniejszego dokumentu w odniesieniu do punktacji dotyczącej fazy napełniania (ang. *irritative*) po 12 tygodniach – wynik tego porównania podany przez Autorów publikacji referencyjnej był nieistotny statystycznie [7].

### Poprawa objawów związanych z BPH

Definiowana jako: poprawa objawów BPH (mierzona redukcją punktów w skali oceniającej nasilenie objawów), przepływu cewkowego i ogólnego samopoczucia, w okresie 24 tygodni leczenia.

Tabela 23. Poprawa objawów BPH podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7]#.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=50 n (%)	Grupa kontrolna finasteryd + tamsulozyna; N=50 n (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Poprawa objawów BPH	44* (88)	37* (74)	1,19 [0,98; 1,48]	>0,05	-

#okres leczenia i obserwacji -24 tygodnie. \*wartości obliczone przez Autorów Analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów doświadczających poprawy objawów BPH, w wyniku zastosowania dutasterydu w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną [7].

Pacjenci leczeni dutasterydem w kombinacji z tamsulozyną doświadczali złagodzenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych szybciej (w okresie od 10-14 dni od rozpoczęcia terapii), niż chorzy otrzymujący terapię opcjonalną (finasteryd + tamsulozyna), u których poprawa była obserwowana po 24-35 dniach od rozpoczęcia podawania leków [7].

## Funkcje seksualne

Oceniane przy pomocy kwestionariusza MSHQ (ang. *Male Sexual Health Questionnaire*).

Tabela 24. Funkcje seksualne podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7]#.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=50 n (%)	Grupa kontrolna finasteryd + tamsulozyna; N=50 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Zaburzenia funkcji seksualnych ogółem	5 (10*)	6 (12*)	0,83 [0,29; 2,42]	>0,05	-
Spadek libido lub przejściowe zaburzenia erekcji	4 (8*)	4 (8*)	1,00 [0,29; 3,48]	>0,05	-
Zaburzenia ejakulacji	1 (2*)	2 (4*)	0,50 [0,07; 3,71]	>0,05	-

#okres leczenia i obserwacji-24 tygodnie. \*wartości obliczone przez Autorów Analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie doświadczających ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych, w wyniku zastosowania dutasterydu w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną [7].

## Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)

Tabela 25. Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=50 średnia±SD	Grupa kontrolna finasteryd + tamsulozyna; N=50 średnia±SD	MD [95% CI]*	Wartość p*
Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) [ml/s]	12 tygodni	3,1±1,8	2,7±3,7	0,4 [-0,74; 1,54]	>0,05
	24 tygodnie	4,7±2,7	2,9±3,7	1,8 [0,53; 3,07]	<0,05

\*wartości obliczone przez Autorów Analizy.

Wykazano istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większy przepływ cewkowy po 24 tygodniach leczenia, w wyniku zastosowania dutasterydu w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną. Obserwowane zmiany nie były istotne statystycznie po 12 tygodniach leczenia [7].



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## Swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*; PSA)

Tabela 26. Swoisty antygen sterczowy podczas leczenia dutasterylem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=50 średnia±SD		Grupa kontrolna finasteryd + tamsulozyna; N=50 średnia±SD		MD [95% CI]*	Wartość p**
Swoisty antygen sterczowy (PSA) <sup>^</sup>	wartość początkowa	2,0±1,4	-0,5±1,76* p względem wartości wyjściowej = 0,0002**	2,3±2,2	-0,2±2,97* p względem wartości wyjściowej = 0,32**	-0,3 [-1,26; 0,66]	>0,05
	24 tygodnie	1,5±1,1		2,1±2,0			

<sup>^</sup>w badaniu nie podano jednostki. \*wartości obliczone przez Autorów Analizy. \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Dutasteryd podawany łącznie z tamsulozyną istotnie statystycznie obniżał stężenie swoistego antygeny sterczowego (PSA) po 24 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych [7].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany względem wartości początkowej stężenia swoistego antygeny sterczowego po 24 tygodniach leczenia dutasterylem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną [7].

## Objętość moczu zalegającego po mikcji

Tabela 27. Objętość moczu zalegającego po mikcji podczas leczenia dutasterylem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=50 średnia±SD		Grupa kontrolna finasteryd + tamsulozyna; N=50 średnia±SD		MD [95% CI]*	Wartość p*
Objętość moczu zalegającego po mikcji [ml]	wartość początkowa	85,8±52,8	-33,1±56,8* p względem wartości wyjściowej <0,0001**	86,1±59,2	-27,6±68,4* p względem wartości wyjściowej = 0,0021**	-5,5 [-30,14; 19,14]	>0,05
	24 tygodnie	52,7±21,9		58,5±34,3			

\*wartości obliczone przez Autorów Analizy. \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Dutasteryd podawany łącznie z tamsulozyną istotnie statystycznie zmniejszał objętość moczu zalegającego po mikcji, po 24 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych [7].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do redukcji względem wartości początkowej objętości moczu zalegającego po mikcji po 24 tygodniach leczenia dutasterylem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną [7].

## Całkowita objętość gruczołu krokowego

Tabela 28. Całkowita objętość gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=50 średnia±SD		Grupa kontrolna finasteryd + tamsulozyna; N=50 średnia±SD		MD [95% CI]*	Wartość p*
Całkowita objętość gruczołu krokowego [ml]	wartość początkowa	41,1±15,1	-6±19,6* p względem wartości wyjściowej = 0,0024**	45,4 ±22,5	-8,9±27,5* p względem wartości wyjściowej = 0,0001**	2,9 [-6,4; 12,26]	>0,05
	24 tygodnie	35,1±12,5		36,5±15,8			

\*wartości obliczone przez Autorów Analizy. \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Dutasteryd podawany łącznie z tamsulozyną istotnie statystycznie zmniejszał objętość gruczołu krokowego, po 24 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych [7].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmniejszenia względem wartości początkowej objętości gruczołu krokowego po 24 tygodniach leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną [7].

## Parametry życiowe

Oceniane za pomocą pomiaru skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz tętna po 24 tygodniach leczenia.

Tabela 29. Parametry życiowe podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7]#.

Punkt końcowy		Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=50 średnia±SD	Grupa kontrolna finasteryd + tamsulozyna; N=50 średnia±SD	MD [95% CI]*	Wartość p**
Zmiana ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych [mmHg]	skurczowego	-5,9±6,6	-5,8±7,4	-0,1 [-2,85; 2,65]	0,9435
	rozkurczowego	-3,7±4,7	-4,9±4,9	1,2 [-0,68; 3,08]	0,2705
Zmiana tętna względem wartości wyjściowych [uderzenia na minutę]		-0,1±3,3	-1,4±3,4	1,3 [-0,013; 2,61]	0,0926

#okres leczenia i obserwacji-24 tygodnie. \*wartości obliczone przez Autorów Analizy. \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dutasterydem i finasterydem stosowanymi w kombinacji z tamsulozyną, w odniesieniu do zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz tętna po 24 tygodniach leczenia [7].

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



#### **5.1.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W DUOTERAPII Z TAMSULOZYNĄ W PORÓWNANIU DO FINASTERYDU W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT**

##### **Badanie Mohanty i wsp. 2006 [7]**

Autorzy badania nie podali szczegółowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii. Leczenie zastosowane w obydwu grupach było dobrze tolerowane przez chorych, nie raportowano przypadków wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych. Stosowanie się pacjentów do schematu leczenia (ang. *compliance*) zostało określone jako dobre [7].

##### **Ocena funkcji wątroby**

W żadnej z analizowanych grup nie obserwowano istotnych statystycznie zmian względem wartości początkowej w funkcjonowaniu wątroby [7].

#### **5.1.5. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®) W MONOTERAPII LUB W KOMBINACJI Z TAMSULOZYNĄ W PORÓWNANIU DO FINASTERYDU W MONOTERAPII LUB W KOMBINACJI Z TAMSULOZYNĄ W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO (BPH) – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT**

Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują na:

- istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę dutasterydu w monoterapii nad finasterydem w monoterapii w odniesieniu do:
  - zmiany nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) względem wartości wyjściowych ocenianych w skali IPSS [4], [6],
  - zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego ( $Q_{max}$ ) względem wartości wyjściowych [4],
- brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy zastosowaniem dutasterydu i finasterydu w monoterapii w odniesieniu do:
  - zmiany objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej [1]-[3], [4],
  - zmiany nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) względem wartości wyjściowych ocenianych w skali AUA-SI [1]-[3],
  - zmiany maksymalnego przepływu cewkowego ( $Q_{max}$ ) względem wartości wyjściowych [1]-[3],
  - zmiany poziomu testosteronu i hormonu luteinizującego względem wartości początkowej

- [5],
- o zmiany stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) względem wartości wyjściowych [6],
- o wskaźnika efektywności [6],
- o profilu bezpieczeństwa terapii [1]-[3], [4], [5], [6].

Porównanie dutasterydu stosowanego w kombinacji z tamsulozyną względem finasterydu stosowanego w kombinacji z tamsulozyną wykazało [7]:

- istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę terapii dutasterydem nad komparatorem w odniesieniu do:
  - o zmiany nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) względem wartości wyjściowych ocenianych w skali IPSS,
  - o zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego ( $Q_{max}$ ) względem wartości wyjściowych po 24 tygodniach leczenia,
- brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do:
  - o zmiany objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej,
  - o poprawy objawów związanych z BPH,
  - o oceny funkcji seksualnych,
  - o zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego ( $Q_{max}$ ) względem wartości wyjściowych po 12 tygodniach leczenia,
  - o stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA),
  - o objętości moczu zalegającego po mikcji.
  - o parametrów życiowych.

W badaniach nie obserwowano epizodów ostrego zatrzymania moczu [4], [7] oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z powodu BPH [4], w okresie obserwacji wynoszącym 3-12 miesięcy.

## 6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

### 6.1. OMÓWIENIE BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Schemat dawkowania dutasterydu zgodny z ChPL Adadut® obejmuje stosowanie leku w monoterapii lub skojarzeniu z tamsulozyną ( $\alpha$ -bloker) i w odniesieniu do badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) w niniejszej analizie klinicznej zdecydowano o włączeniu tylko badań zgodnych z powyższym schematem dawkowania. W odniesieniu do badań z grupą kontrolną porównujących dutasteryd z aktywnym komparatorem – finasterydem, zdecydowano również o uwzględnieniu badań w których podano definicję, że u pacjentów stosowano dutasteryd i/lub leki z grupy  $\alpha$ -blokerów. Takie postępowanie było związane z faktem, że badania te zawierają ważne wyniki z zakresu efektywności praktycznej obydwu porównywanych leków i obejmują liczne grupy pacjentów analizowanych przez długi okres czasu (pozwalają też na analizę wyników w starszej – powyżej 65 r. ż. populacji chorych). Dodatkowo, początkowa charakterystyka pacjentów w jednym z badań, w którym podane są takie informacje wskazuje, że odsetek chorych stosujących dutasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z tamsulozyną w ramach praktyki klinicznej wynosił powyżej 80% chorych [16], a więc większość pacjentów leczona była zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Adadut® [38].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dutasterydu (produkt leczniczy Adadut®) w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), w tym:

- 1. randomizowane, prospektywne badanie kliniczne w którym porównywano stosowanie dutasterydu stosowanego wraz z tamsulozyną w dawce 0,2 mg lub alfuzosyną w dawce 10 mg względem finasterydu stosowanego wraz z tamsulozyną w dawce 0,2 mg lub alfuzosyną w dawce 10 mg (Jeong i wsp. 2009 [8]) – próba kliniczna zakwalifikowana została do badań o niższej wiarygodności, ze względu na schemat dawkowania nie w pełni zgodny z zalecanym – w ChPL Adadut® dutasteryd nie jest wskazany w kombinacji z alfuzosyną, a zastosowana w badaniu dawka tamsulozyny była 2 x niższa od rekomendowanej [38],
- 1. nierandomizowane, prospektywne badanie kliniczne w którym porównywano stosowanie dutasterydu w monoterapii względem finasterydu, opisane jedynie w postaci abstraktu – badanie Hagerty i wsp. 2004 [9],
- 11 nierandomizowanych, retrospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których dutasteryd stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami porównywano z finasterydem stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami: Kaplan i wsp. 2012 [10], Kuiper i wsp. 2016 [11], Issa i wsp. 2007 [12], Naslund i wsp. 2007 [13], Cindolo i wsp.

2013 [14], Cindolo i wsp. 2013 [15], DerSarkissian i wsp. 2016 [16], Choi i wsp. 2010 [17], Choi i wsp. 2012 [18], Fenter i wsp. 2008 [19], Issa i wsp. 2008 [20], (meta-analiza wyników tych badań nie była możliwa ze względu na duże różnice w metodyce badań – m. in. różny okres leczenia i obserwacji, ocena różnych punktów końcowych oraz odmienny sposób raportowania danych),

- 5 nierandomizowanych, prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej w których dutasteryd stosowano w monoterapii – badania: Desgrandchamps i wsp. 2006 [21], Matsukawa i wsp. 2014 [22], Maeda i wsp. 2018 [24], Shigehara i wsp. 2016 [23], Na i wsp. 2012 [25]-[26] (badanie Na i wsp. 2012 [25]-[26] było randomizowaną próbą kliniczną, jednak ze względu na niezgodny z założonym w niniejszej analizie klinicznej komparator analizowano jedynie wyniki fazy otwartej, w której wszyscy pacjenci leczeni byli dutasterydem),
- 2 nierandomizowane, prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej w których dutasteryd stosowano w duoterapii z tamsulozyną – badania: De Nunzio i wsp. 2017 [27], Kim i wsp. 2012 [28],
- opis przypadku [29].

Dodatkowo, w ramach badań o niższej wiarygodności opisano wyniki analizy zbiorczej, dotyczącej otwartej fazy 3 randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych o akronimach: ARIA3001, ARIA3002 i ARIB3003. Faza randomizowana badań miała na celu porównanie 2-letniego leczenia dutasterydem w dawce 0,5 mg względem placebo (badania te nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, ze względu na niezgodny z założonym komparator - placebo). W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono jedynie wyniki dotyczące zbiorczej analizy przedłużonych faz powyższych badań, w których pacjenci otrzymujący w fazie RCT dutasteryd kontynuowali jego stosowanie w dawce 0,5 mg przez 2 lata (grupa D/D), natomiast pacjenci otrzymujący placebo w fazie RCT zostali przestawieni na leczenie dutasterydem w dawce 0,5 mg przez 2 lata (grupa P/D) – badania Debruyne i wsp. 2004 [46], Roehrborn i wsp. 2005 [47], Schulman i wsp. 2006 [48], opisano również w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa w rozdziale 7.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## 6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki badania RCT, w którym zastosowano schemat leczenia nie w pełni zgodny z zalecanym w ChPL Adadut® wskazują na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy stosowaniem przez 12 miesięcy dutasterydu względem finasterydu (podawanych wraz z tamsulozyną/alfuzosyną) w odniesieniu do zmiany objętości gruczołu krokowego, zmiany wyniku w skali IPSS oraz zmiany poziomu swoistego antygenu sterczowego (PSA) [8].

Wyniki retrospektywnych badań, w których dutasteryd stosowany w monoterapii porównywano względem finasterydu w monoterapii wskazują na zbliżoną skuteczność obydwu leków w populacji pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [10]. Wyniki badania przeprowadzonego na dużej grupie pacjentów sugerują zmniejszenie ryzyka konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego z powodu BPH w grupie chorych leczonych dutasterydem w monoterapii w porównaniu do finasterydu w monoterapii (istotność statystyczna dotyczy wyników analiz adjustowanych o poszczególne czynniki zakłócające) [11]. Wyniki prospektywnego badania przedstawionego w postaci abstraktu pokazują, że istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych dutasterydem doświadczył zmniejszenia nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali AUA-SI w porównaniu do chorych leczonych finasterydem [9].

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono również wyniki badań retrospektywnych, w których porównywano stosowanie dutasterydu i finasterydu podawanych w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi  $\alpha$ -blokerami (w badaniach tych stosowano również inne niż tamsulozyna  $\alpha$ -bloker). Badania te obejmują duże liczebności pacjentów poddane obserwacji przez długi okres czasu (do 5 lat), a tym samym stanowią ważne źródło informacji na temat efektywności praktycznej i pozwalają na ocenę istotnych punktów końcowych, które ujawniają się podczas dłuższego okresu trwania choroby i leczenia (np. ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu czy konieczność leczenia chirurgicznego/hospitalizacji z powodu BPH). Wyniki tych badań wskazują na istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę dutasterydu nad finasterydem:

- w populacji starszych pacjentów ( $\geq 65$  r. ż.) w zakresie:
  - wystąpienia ostrego zatrzymania moczu [19],
  - konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH [19],
  - możliwości zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej (inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy +  $\alpha$ -bloker) [20],
- w populacji ogólnej pacjentów ( $\geq 40$  r. ż.) w zakresie:

- o zmniejszenia objętości gruczołu krokowego i nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych ocenianych w skali IPSS, jak również redukcji stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) [18],
- o redukcji częstości hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego) jak również zabiegów chirurgicznych z powodu BPH [14],
- o zmniejszenia prawdopodobieństwa przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z powodu BPH oraz nowego rozpoznania raka gruczołu krokowego [15],
- o wystąpienia ostrego zatrzymania moczu [12],
- o możliwości zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej (inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy +  $\alpha$ -bloker) [13].

Należy zauważyć, że najnowsze (z roku 2016) badanie retrospektywne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wskazuje na brak różnic w efektywności praktycznej dutasterydu i finasterydu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu, ryzyka zabiegu chirurgicznego z powodu BPH oraz postępu choroby [16].

Wyniki prospektywnych badań, w których dutasteryd stosowano w monoterapii lub w duoterapii z tamsulozyną w okresie od 12 tygodni do 12 miesięcy, wskazują na istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) względem wartości początkowej:

- zmniejszenie objętości gruczołu krokowego,
- redukcję średniego wyniku w skali IPSS i AUA-SI oceniających nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych,
- zmniejszenie objętości moczu zalegającego po mikcji,
- zmniejszenie dolegliwości pacjenta związanych z chorobą,
- poprawę jakości życia,
- redukcję stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) i dihydrotestosteronu,
- wzrost poziomu testosteronu i wolnego testosteronu,

w wyniku zastosowanej terapii, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28]. Zwiększenie endogennego stężenia testosteronu w wyniku terapii dutasterydem może przynieść dodatkowe korzyści związane ze zmniejszeniem objawów towarzyszących starzeniu się mężczyzn [24].

Powyższe efekty kliniczne potwierdzają wyniki analiz zbiorczych, w których wykazano, że długotrwałe (do 4 lat) leczenie dutasterydem w dawce 0,5 mg na dobę skutkuje znaczącą i postępującą poprawą objawów BPH w zakresie redukcji objętości gruczołu krokowego, redukcji objawów ze strony dolnych dróg moczowych i poprawy maksymalnego przepływu cewkowego oraz redukcji ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i zabiegu chirurgicznego związanego z BPH [46], [47], [48].

Profil bezpieczeństwa powyższej terapii był korzystny, do najczęściej raportowanych działań



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem należały zaburzenia funkcji seksualnych, takie jak: zaburzenia erekcji i ejakulacji, spadek libido i zaburzenia ze strony piersi [21], [22], [25]. Dutasteryd charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa również w długim okresie stosowania (do 4 lat) [46], [47], [48].

## **7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®)**

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania dutasterydu (Adadut®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania dutasterydu w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjską Agencję Regulacyjną ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

### **7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O ZDARZENIACH/ DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH**

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Adadut® [38]**

##### **Dutasteryd w monoterapii**

Spośród 2167 mężczyzn przyjmujących dutasteryd podczas trwających dwa lata badań III fazy kontrolowanych placebo, zdarzenia niepożądane w pierwszym roku leczenia obserwowano u około 19% pacjentów. W większości były to objawy o lekkim lub umiarkowanym nasileniu i dotyczyły układu rozrodczego. W kolejnych dwóch latach, podczas kontynuacji tych badań, prowadzonej na zasadzie otwartej próby, nie stwierdzono zmian w profilu działań niepożądanych.

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane zgłaszane w trakcie kontrolowanych badań klinicznych oraz działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Wymienione zdarzenia niepożądane, zgłaszane w trakcie badań klinicznych, to zdarzenia uznane przez badacza za związane z leczeniem (występujące z częstością większą lub równą 1%), które wystąpiły znamiennej częściej u pacjentów przyjmujących dutasteryd niż w grupie placebo w pierwszym roku przyjmowania produktu leczniczego. Informacje na temat działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, dlatego rzeczywista częstość występowania tych objawów nie jest znana.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Tabela 30. Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem Adadut® [38].

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania na podstawie danych z badań klinicznych	
		Częstość występowania w pierwszym roku leczenia (N=2167)	Częstość występowania w drugim roku leczenia (N=1744)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	impotencja*	6,0%	1,7%
	zmiana (zmniejszenie) libido*	3,7%	0,6%
	zaburzenia wytrysku nasienia*	1,8%	0,5%
	zaburzenia piersi**	1,3%	1,3%
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne, w tym wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk i obrzęk naczynioruchowy	Częstość oceniana na podstawie danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu	
		nieznana	
Zaburzenia psychiczne	obniżenie nastroju	nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie (głównie utrata owłosienia ciała), nadmierne owłosienie	niezbyt często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból i obrzęk jąder	nieznana	

\* Wskazane działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej związane są z leczeniem dutasterydem (włączając zarówno monoterapię, jak i leczenie w skojarzeniu z tamsulozyną). Działania te mogą się utrzymywać po zakończeniu leczenia. W dalszym utrzymywaniu nie jest znana rola dutasterydu. \*\* w tym tkliwość i (lub) powiększenie piersi.

### **Dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną - produktem leczniczym blokującym receptory $\alpha$**

Dane pochodzące z trwającego 4 lata badania CombAT, w którym porównywano dutasteryd w dawce 0,5 mg (n=1623) i tamsulozynę w dawce 0,4 mg (n=1611) stosowane raz na dobę w monoterapii lub w terapii skojarzonej (n=1610) wykazały, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych, uznanych przez badacza za związane ze stosowanym leczeniem wynosiła w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku terapii odpowiednio 22%, 6%, 4% i 2% dla terapii skojarzonej dutasterydem/tamsulozyną, 15%, 6%, 3% i 2% dla monoterapii dutasterydem oraz 13%, 5%, 2% i

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



2% dla monoterapii tamsulozyną. Większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie terapii skojarzonej w pierwszym roku leczenia wynikała z większej liczby zaburzeń układu rozrodczego, zwłaszcza zaburzeń wytrysku nasienia, stwierdzanych w tej grupie.

Na podstawie analizy danych uzyskanych w czasie trwania badania CombAT stwierdzono, że następujące zdarzenia niepożądane, uznane przez badacza za związane z leczeniem, wystąpiły z częstością większą lub równą 1% podczas pierwszego roku leczenia; w poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania tych działań niepożądanych podczas czterech lat leczenia.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem Adadut® [38].

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania w okresie leczenia			
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
	Terapia skojarzona* (n)	N=1610	N=1428	N=1283	N=1200
	Dutasteryd	N=1623	N=1464	N=1325	N=1200
	Tamsulozyna	N=1611	N=1468	N=1281	N=1112
Zaburzenia układu nerwowego	<b>Zawroty głowy</b>				
	Terapia skojarzona*	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasteryd	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulozyna	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Zaburzenia serca	<b>Niewydolność serca (nazwa wspólna**)</b>				
	Terapia skojarzona*	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteryd	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulozyna	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Zaburzenia psychiczne. Badania diagnostyczne	<b>Impotencja***</b>				
	Terapia skojarzona*	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteryd	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulozyna	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	<b>Zaburzone (zmniejszone libido) ***</b>				
	Terapia skojarzona*	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteryd	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulozyna	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	<b>Zaburzenia wytrysku nasienia ***</b>				
	Terapia skojarzona*	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasteryd	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulozyna	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	<b>Zaburzenia piersi ****</b>				
	Terapia skojarzona*	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasteryd	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulozyna	0,8%	0,4%	0,2%	0%

\*Terapia skojarzona = dutasteryd 0,5 mg raz na dobę i tamsulozyna 0,4 mg raz na dobę.

\*\* Niewydolność serca jest wspólną nazwą obejmującą zastoinową niewydolność serca, niewydolność serca, niewydolność lewokomorową, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, ostrą niewydolność lewokomorową, niewydolność prawokomorową, ostrą niewydolność prawokomorową, niewydolność komorową, niewydolność krążeniowo-oddechową, kardiomiopatię zastoinową.

\*\*\*Wskazane działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej związane są z leczeniem dutasterydem (włączając zarówno monoterapię, jak i leczenie w skojarzeniu z tamsulozyną). Działania te mogą się utrzymywać po zakończeniu leczenia. W przypadku utrzymywania się objawów nie jest znana rola dutasterydu. \*\*\*\* W tym tkliwość i (lub) powiększenie piersi.

### **Inne dane**

Badanie REDUCE wykazało większą częstość występowania raka stercza o sumie Gleasona 8-10 u pacjentów leczonych dutasterydem w porównaniu z grupą placebo. Nie ustalono czy na wyniki badania miało wpływ działanie dutasterydu prowadzące do zmniejszenia objętości stercza czy czynniki związane z badaniem. Zgłaszano następujące przypadki podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu: rak gruczołów sutkowych u mężczyzn.

### ***Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania***

Terapię skojarzoną należy zalecać wyłącznie po starannej analizie stosunku korzyści do ryzyka, ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka działań niepożądanych (w tym niewydolności serca) oraz po rozważeniu wszystkich opcji terapeutycznych, w tym również monoterapii.

### ***Niewydolność serca***

W dwóch, trwających 4 lata badaniach klinicznych, częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa określająca zgłoszone zdarzenia, głównie niewydolność serca i zastoinową niewydolność serca) była większa wśród pacjentów przyjmujących w skojarzeniu dutasteryd i produkt leczniczy blokujący receptory  $\alpha$  adrenolityczne, głównie tamsulosynę, niż wśród pacjentów, u których nie stosowano leczenia skojarzonego. W obydwu badaniach, częstość występowania niewydolności serca była niska ( $\leq 1\%$ ) i różniła się między badaniami.

### ***Wpływ na swoisty antygen sterczowy (PSA) oraz diagnostykę raka gruczołu krokowego***

Przed rozpoczęciem leczenia dutasterydem należy wykonać badanie *per rectum* oraz inne badania w kierunku raka gruczołu krokowego. Badania te należy powtarzać okresowo w trakcie leczenia.

Oznaczenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. *prostate specific antigen* – PSA) jest ważnym elementem diagnostyki raka gruczołu krokowego. Po 6 miesiącach przyjmowania dutasterydu dochodzi do zmniejszenia średniego stężenia PSA o około 50%.

Po 6 miesiącach leczenia za pomocą dutasterydu należy wyznaczyć nowe stężenie wyjściowe PSA. Zaleca się monitorowanie stężenia PSA regularnie w trakcie późniejszego leczenia. Stałe zwiększenie stężenia PSA, w odniesieniu do stężenia najniższego, w trakcie stosowania dutasterydu może sygnalizować obecność raka stercza (szczególnie o wysokim stopniu złośliwości) lub nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących leczenia. Wymaga to dokładnej oceny, nawet jeżeli wartości te wciąż znajdują się w zakresie normy dla pacjentów nieprzyjmujących inhibitorów 5 $\alpha$ -reduktazy. W ocenie wartości stężenia PSA u pacjentów przyjmujących dutasteryd należy wziąć pod uwagę wcześniejsze wartości stężenia PSA. Stosowanie dutasterydu nie wpływa na możliwość wykorzystywania stężenia PSA w celu rozpoznania raka gruczołu krokowego po wyznaczeniu nowego stężenia wyjściowego.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Po upływie 6 miesięcy od odstawienia dutasterylu całkowite stężenie PSA powraca do wartości wyjściowych. Stosunek stężeń wolnego do całkowitego PSA nie zmienia się pod wpływem dutasterylu. Zastosowanie oznaczenia zawartości procentowej wolnego PSA w diagnostyce raka gruczołu krokowego u pacjentów leczonych za pomocą dutasterylu nie wymaga korygowania otrzymanych wartości.

#### *Rak gruczołu krokowego i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości (ang. high grade tumors)*

Wyniki badania klinicznego (REDUCE) z udziałem mężczyzn z podwyższonym ryzykiem raka gruczołu krokowego wykazały większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 u pacjentów leczonych dutasterylem w porównaniu z grupą placebo. Związek pomiędzy dutasterylem a nowotworem o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny. Pacjenci przyjmujący dutasteryl powinni być regularnie badani pod kątem ryzyka występowania raka stercza, włączając w to badanie PSA.

#### *Uszkodzone kapsułki*

Dutasteryl wchłaniany jest przez skórę, dlatego kobiety oraz dzieci i młodzież muszą unikać kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami. W przypadku kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami, powierzchnię kontaktu należy natychmiast przemyć wodą z mydłem.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano działania dutasterylu u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dutasterylu u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Nowotwory gruczołu piersiowego*

Zgłaszano przypadki raka gruczołu piersiowego u mężczyzn przyjmujących dutasteryl podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Należy zalecić pacjentom niezwłoczne zgłaszanie każdej zmiany w tkance sutka takiej jak guzki czy wydzielina z brodawki sutkowej. Obecnie nie jest jasne czy istnieje związek przyczynowy pomiędzy występowaniem raka gruczołu piersiowego u mężczyzn, a długotrwałym stosowaniem dutasterylu.

#### *Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji*

##### Stosowanie jednocześnie z inhibitorami CYP3A4 i (lub) inhibitorami P-glikoproteiny:

Dutasteryl jest eliminowany głównie poprzez przemiany metaboliczne. W badaniach *in vitro* wykazano, że głównymi enzymami uczestniczącymi w metabolizowaniu dutasterylu są CYP3A4 oraz CYP3A5. Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji produktu leczniczego z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednakże, w populacyjnych badaniach farmakokinetycznych stwierdzono zwiększenie stężenia

dutasterydu w surowicy odpowiednio o około 1,6 do 1,8 razy u niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących równocześnie werapamil lub diltiazem (umiarkowane inhibitory CYP3A4 i inhibitory P-glikoproteiny) w porównaniu z innymi pacjentami.

Długotrwałe stosowanie dutasterydu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np.: rytonawir, indynawir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol przyjmowane doustnie) może spowodować zwiększenie stężenia dutasterydu w surowicy. Zwiększona ekspozycja na dutasteryd prawdopodobnie nie powoduje nasilenia blokady 5- $\alpha$  reduktazy. Należy jednak brać pod uwagę zmniejszenie częstości podawania dutasterydu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Zahamowanie CYP3A4 powoduje wydłużenie okresu półtrwania, w wyniku czego uzyskanie stanu stacjonarnego w leczeniu skojarzonym może trwać dłużej niż 6 miesięcy.

Przyjęcie 12 g cholestyraminy godzinę po podaniu pojedynczej dawki 5 mg dutasterydu nie wpływa na farmakokinetykę dutasterydu.

#### Wpływ dutasterydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych:

Dutasteryd nie wpływa na farmakokinetykę warfaryny i digoksyny. Zjawisko to wskazuje, że produkt leczniczy nie hamuje/nie aktywuje CYP2C9 ani glikoproteiny P. W badaniach *in vitro* oceniających interakcje wykazano, że dutasteryd nie hamuje enzymów CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

W badaniu obejmującym małą liczbę zdrowych mężczyzn (n = 24) dutasteryd stosowany przez dwa tygodnie w dawce 0,5 mg na dobę nie wywierał wpływu na farmakokinetykę tamsulozyny ani terazosyny. W badaniu tym nie stwierdzono również oznak interakcji farmakodynamicznych.

#### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Dutasteryd jest przeciwwskazany u kobiet.

##### *Ciąża*

Podobnie jak inne inhibitory 5- $\alpha$  reduktazy, dutasteryd hamuje przekształcanie testosteronu do dihydrotestosteronu, przez co, podawany kobietom w ciąży, może potencjalnie hamować rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej. Niewielkie stężenia dutasterydu stwierdzono w nasieniu pacjentów przyjmujących dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę. Nie wiadomo czy w przypadku, gdy kobieta w ciąży ma kontakt z nasieniem mężczyzny leczonego dutasterydem wystąpi niekorzystny wpływ na płód płci męskiej (największe ryzyko w pierwszych 16 tygodniach ciąży).

Tak jak w przypadku stosowania wszystkich inhibitorów 5- $\alpha$  reduktazy, w celu uniknięcia kontaktu z nasieniem, zalecane jest stosowanie prezerwatywy przez mężczyznę, którego partnerka jest lub może być w ciąży.

##### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo czy dutasteryd przenika do mleka kobiecego.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



### *Płodność*

Zgłaszano przypadki wpływu dutasterydu na cechy nasienia (zmniejszenie liczebności plemników, objętości nasienia i ruchliwości plemników) u zdrowych mężczyzn. Nie można zatem wykluczyć obniżenia płodności u mężczyzn.

### **Przedawkowanie**

W badaniach przeprowadzonych na ochotnikach podawanie dutasterydu w pojedynczej dawce dobowej do 40 mg (80 – krotność dawki leczniczej) przez 7 dni nie wywołało istotnych działań niepożądanych. W badaniach klinicznych dawka 5 mg na dobę stosowana przez 6 miesięcy nie powodowała innych zdarzeń niepożądanych niż obserwowane w grupie przyjmującej produkt leczniczy w dawce 0,5 mg na dobę. Nie ma specyficznego antidotum, dlatego w przypadku podejrzenia przedawkowania zaleca się zastosowanie leczenia objawowego.

### **Bezpieczeństwo kliniczne**

#### *Dutasteryd w monoterapii*

Skuteczność dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę w porównaniu z placebo oceniono w 3 dwuletnich, wieloośrodkowych, wielonarodowych badaniach podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo. W badaniach tych uczestniczyło 4325 mężczyzn zgłaszających umiarkowane lub ciężkie objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, z objętością gruczołu krokowego nie mniejszą niż 30 ml i stężeniem PSA w surowicy w zakresie 1,5 –10,0 ng/ml. U wszystkich pacjentów, którzy ukończyli tę fazę badań kontynuowano je następnie na zasadzie próby otwartej przez kolejne dwa lata, stosując taką samą dawkę 0,5 mg dutasterydu. Czteroletni (łącznie) okres obserwacji ukończyło 37% pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy placebo oraz 40% pacjentów pierwotnie przyjmujących dutasteryd. Większość (71%) spośród 2340 pacjentów uczestniczących w badaniach prowadzonych na zasadzie próby otwartej ukończyło dwuletni okres obserwacji.

#### *Wpływ na włosy*

W badaniach III fazy formalnie nie oceniano wpływu dutasterydu na wzrost włosów, jednakże inhibitory 5- $\alpha$  reduktazy mogą zmniejszyć utratę i indukować wzrost włosów w typowym męskim łysieniu androgenowym.

#### *Wpływ na czynność tarczycy*

Wpływ dutasterydu oceniono w grupie zdrowych mężczyzn w rocznym badaniu klinicznym. Przyjmowanie dutasterydu nie wpłynęło na stężenie wolnej tyroksyny, jednak pod koniec rocznego okresu leczenia obserwowano umiarkowane zwiększenie (o 0,4 MCIU/ml) stężenia TSH w porównaniu z placebo. Pomimo zmienności wartości stężenia TSH, średnie stężenia (1,4–1,9 MCIU/ml) mieściły się w zakresie wartości prawidłowych (0,5-5/6 MCIU/ml). Stężenie wolnej tyroksyny było prawidłowe i

porównywalne w obu grupach mężczyzn, przyjmujących dutasteryd lub placebo. Zmiany stężenia TSH nie były istotne klinicznie. W żadnym z badań klinicznych nie stwierdzono niekorzystnego wpływu dutasterydu na czynność gruczołu tarczowego.

#### *Nowotwory gruczołu piersiowego*

Przez dwa lata zebrano dane dotyczące 3374 pacjento-lat leczenia dutasterydem w badaniach klinicznych oraz dane z dwuletniego otwartego badania, w których rozpoznano 2 przypadki raka gruczołu piersiowego u pacjentów przyjmujących dutasteryd i jeden przypadek u pacjenta otrzymującego placebo. W ciągu czterech lat badań klinicznych CombAT i REDUCE, podczas których zebrano dane dotyczące 17489 pacjento-lat leczenia dutasterydem i 5027 pacjento-lat leczenia dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną, nie odnotowano przypadków raka piersi w żadnej z badanych grup. Obecnie nie jest jasne czy istnieje związek przyczynowy pomiędzy występowaniem raka gruczołów sutkowych u mężczyzn a długotrwałym stosowaniem dutasterydu.

#### *Wpływ na płodność u mężczyzn*

Wpływ stosowania dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę na nasienie oceniany był u zdrowych ochotników w wieku 18-52 lat (n=27 dutasteryd, n=23 placebo) w okresie 52 tygodni podawania produktu leczniczego i w kolejnych 24 tygodniach okresu obserwacji. W 52 tygodniu, średnie procentowe zmniejszenie liczebności plemników, objętości nasienia i ruchliwości plemników w porównaniu do wartości początkowych w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd wynosiło odpowiednio 23%, 26% i 18%, po uwzględnieniu różnic w stosunku do wartości początkowych w grupie placebo. Koncentracja i morfologia plemników nie uległy zmianie. Po 24 tygodniach okresu obserwacji, średnie procentowe zmniejszenie całkowitej liczby plemników w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd wynosiło 23% w porównaniu do wartości początkowych. Średnie wartości wszystkich parametrów nasienia w trakcie całego badania mieściły się w granicach normy i nie spełniały wcześniej zdefiniowanych kryteriów zmiany statystycznie znamiennej (30%), jednakże u dwóch pacjentów z grupy dutasterydu w 52 tygodniu nastąpiło zmniejszenie liczebności plemników większe niż 90% w porównaniu do wartości początkowych, które było częściowo odwracalne w trakcie 24 tygodniowego okresu obserwacji. Nie można zatem wykluczyć prawdopodobieństwa zmniejszenia płodności u mężczyzn.

#### *Dutasteryd w terapii skojarzonej z produktem leczniczym blokującym receptory $\alpha$ - tamsulozyną*

Przeprowadzono wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne, prowadzone w równoległych grupach na zasadzie podwójnie ślepej próby, w którym oceniano stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę (n=1623) lub tamsulozyny w dawce 0,4 mg/dobę (n=1611) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (n=1610) u mężczyzn z umiarkowanym i ciężkim nasileniem objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), z objętością gruczołu  $\geq 30$  ml i wartością PSA w granicach 1,5 – 10 ng/ml (badanie CombAT). Około 53% pacjentów uczestniczących w badaniu



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



stosowało wcześniej produkty lecznicze z grupy inhibitorów 5- $\alpha$  reduktazy lub produktów leczniczych blokujących receptory  $\alpha$ .

### *Niewydolność serca*

W czteroletnim badaniu BPH z zastosowaniem dutasterydu w skojarzeniu z tamsulosyną z udziałem 4844 mężczyzn (badanie CombAT), częstość występowania zdarzeń określonych wspólną nazwą - niewydolność serca w grupie poddanej terapii skojarzonej była większa (14 na 1610 badanych, 0,9%) niż w grupach poddanych monoterapii: dutasterydem (4 na 1623 badanych, 0,2%) i tamsulosyną (10 na 1611 badanych, 0,6%).

W niezależnym, czteroletnim badaniu z udziałem 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, z wcześniejszym negatywnym wynikiem biopsji w kierunku raka gruczołu krokowego i wyjściowym stężeniem PSA od 2,5 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50 i 60 rokiem życia oraz od 3 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn powyżej 60 lat (badanie REDUCE), odnotowano większą częstość zdarzeń objętych wspólną nazwą niewydolność serca u badanych przyjmujących dutasteryd 0,5 mg raz na dobę (30 na 4105 badanych, 0,7%) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (16 na 4129 badanych, 0,4%). Retrospektywna analiza badania wykazała większą częstość występowania zdarzeń pod wspólną nazwą niewydolność serca u badanych przyjmujących dutasteryd w połączeniu z lekiem blokującym receptory  $\alpha$  (12 na 1152 badanych, 1,0%), w porównaniu z badanymi przyjmującymi dutasteryd bez produktu leczniczego blokującego receptory  $\alpha$  (18 na 2953 badanych, 0,6%), placebo i produkt leczniczy blokujący receptory  $\alpha$  (1 na 1399 badanych, <0,1%) czy placebo bez produktu leczniczego blokującego receptory  $\alpha$  (15 na 2727 badanych, 0,6%).

### *Rak gruczołu krokowego i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości*

W trwającym cztery lata badaniu porównującym placebo z dutasterydem z udziałem 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, z wcześniejszym negatywnym wynikiem biopsji w kierunku raka gruczołu krokowego oraz wyjściowym stężeniem PSA od 2,5 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50 a 60 rokiem życia i od 3 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat (badanie REDUCE), dostępne były wyniki przeprowadzonych biopsji igłowych dla 6706 badanych (głównie wymaganych przez protokół) celem określenia sumy Gleasona. W badaniu zdiagnozowano 1517 przypadków raka gruczołu krokowego. Większość przypadków raka gruczołu krokowego zdiagnozowanego poprzez biopsję, w obu badanych grupach dotyczyła nowotworów o niskim stopniu złośliwości (suma Gleasona 5-6, 70%). Większą częstość raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 odnotowano w grupie otrzymującej dutasteryd (n=29, 0,9%) w porównaniu z grupą placebo (n=19, 0,6%; p=0,15). W latach 1-2 liczba badanych z rakiem o sumie Gleasona 8-10 była podobna zarówno w grupie otrzymującej dutasteryd (n=17, 0,5%) jak i w grupie placebo (n=18, 0,5%). W latach 3-4 zdiagnozowano większą ilość przypadków raka o sumie Gleasona 8-10 w grupie otrzymującej

dutasteryd (n=12, 0,5%) w porównaniu z grupą placebo (n=1, <0,1%; p=0,0035). Brak dostępnych danych dotyczących dłuższego niż cztery lata działania produktu leczniczego dutasteryd u mężczyzn będących w grupie ryzyka raka gruczołu krokowego. Procentowa liczba badanych ze zdiagnozowanym rakiem o sumie Gleasona 8-10 była stała dla badanych okresów czasu (lata 1-2 i lata 3-4) w grupie leczonej za pomocą dutasterydu (0,5% w każdym okresie czasu), podczas gdy w grupie placebo, procentowa liczba badanych ze zdiagnozowanym rakiem o sumie Gleasona 8-10 była niższa w latach 3-4 niż w latach 1-2 (odpowiednio <0,1% wobec 0,5%). Nie odnotowano różnicy w częstości występowania raka o sumie Gleasona 7-10 (p=0,81).

W czteroletnim badaniu BPH (CombAT), w którym biopsje nie były wymagane przez protokół i wszystkie diagnozy raka gruczołu krokowego były oparte na biopsjach ze wskazań, odsetek przypadków raka o sumie Gleasona 8-10 wynosił (n=8) 0,5% dla dutasterydu, (n=11) 0,7% dla tamsulosyny i (n=5) 0,3% dla leczenia skojarzonego.

Związek pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego dutasteryd i rakiem gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny.

#### **Raport bezpieczeństwa Food and Drug Administration [39]**

W raporcie FDA podano informacje ważne dla klinicystów dotyczące niewielkiego zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade prostate cancer*) u pacjentów stosujących inhibitory 5- $\alpha$  reduktazy. Informacja ta została umieszczona w ChPL dla leków zawierających inhibitory 5- $\alpha$  reduktazy: dutasteryd i finasteryd. Powyższe obserwacje pochodzą z dużych, randomizowanych prób klinicznych kontrolowanych placebo, w których wykazano, że dutasteryd stosowany w dawce 0,5 mg i finasteryd stosowany w dawce 5 mg zmniejszają ryzyko diagnozy raka gruczołu krokowego ogółem, ale zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania raka o wysokim stopniu złośliwości [39].

#### **Ulotka informacyjna Food and Drug Administration [40]**

Wyniki badań klinicznych, w których produkt leczniczy Adadut<sup>®</sup> stosowany był w monoterapii lub w kombinacji z tamsulozyną wskazują, że:

- do najczęściej raportowanych działań niepożądanych, występujących u chorych leczonych produktem leczniczym Adadut<sup>®</sup> w monoterapii należały: impotencja, spadek libido, zaburzenia ejakulacji i zaburzenia ze strony piersi (powiększenie i tkliwość piersi),
- do najczęściej raportowanych działań niepożądanych, występujących u chorych leczonych produktem leczniczym Adadut<sup>®</sup> w duoterapii z tamsulozyną należały: impotencja, spadek libido, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia ze strony piersi (powiększenie i tkliwość piersi) i zawroty głowy; zaburzenia ejakulacji występowały znamienne częściej w grupie pacjentów

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



otrzymujących terapię złożoną (11%) w porównaniu do chorych leczonych dutasterydem w monoterapii (2%) lub tamsulozyną w monoterapii (4%),

- wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych raportowano u 4% chorych otrzymujących dutasteryd i 3% pacjentów przyjmujących placebo; najczęstszą przyczyną wycofania z badania była impotencja (1%),
- w badaniach dotyczących terapii skojarzonej wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych raportowano u 6% chorych otrzymujących dutasteryd w kombinacji z tamsulozyną i 4% pacjentów przyjmujących dutasteryd lub tamsulozynę w monoterapii; najczęstszą przyczyną wycofania z badania we wszystkich grupach badawczych były zaburzenia erekcji (1%-1,5%) [40].

### *Health Canada*

Na stronie internetowej *Health Canada* odnaleziono okresowy raport dotyczący ryzyka wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu produktów leczniczych, opublikowany w 2011 roku, w którym podano, że dutasteryd (produkt leczniczy Adadut® i Jalyn®) oraz finasteryd (produkt leczniczy Proscar® i Propecia®) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości [41].

### *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*

Odszukano raport w którym zebrano informacje na temat przypadków bólu jąder podczas stosowania dutasterydu. Podobne przypadki zgłaszano również podczas terapii drugim z inhibitorów 5- $\alpha$  reduktazy (finasterydem). Tym samym istnieje związek pomiędzy stosowaniem inhibitorów 5- $\alpha$  reduktazy a występowaniem bólu jąder, jednak mechanizm tego zjawiska nie został dotąd poznany [42].

### **URPL oraz Thompson Micromedex®**

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Thompson Micromedex® nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu dutasterydu w analizowanym wskazaniu.

## **7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA ZASTOSOWANIA DUTASTERYDU W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

### Badania pierwotne

#### Badanie Hagberg i wsp. 2016 [43]-[45]

Celem badania była ocena zaburzeń erekcji w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) poddanych leczeniu inhibitorami 5- $\alpha$  reduktazy w monoterapii (dutasteryd lub finasteryd) lub w terapii złożonej z  $\alpha$ -blokerami (alfuzosyna, doksazosyna, indoramin, prazosyna, terazosyna, tamsulozyna) lub  $\alpha$ -blokerami w monoterapii. Badanie miało charakter próby kliniczno-kontrolnej, opartej na danych pochodzących z brytyjskiej bazy danych medycznych. Grupę badaną stanowili chorzy u których wystąpiły zaburzenia erekcji podczas leczenia (N=5 768), grupę kontrolną pacjenci bez powyższych zaburzeń w trakcie terapii (N=23 060).

Tabela 32. Ryzyko wystąpienia zaburzeń erekcji podczas terapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), z uwzględnieniem zastosowanego leczenia [43]-[45].

Rodzaj zastosowanego leczenia	Grupa badana -pacjenci z zaburzeniami erekcji; N=5 768 n (%)	Grupa kontrolna – pacjenci bez zaburzeń erekcji; 23 060 n (%)	Wartość surowa OR [95% CI]	Adjustowany* OR [95% CI]
Tylko $\alpha$ -blokery	4624 (80,2)	18 699 (81,1)	1,0 [wartość referencyjna]	1,0 [wartość referencyjna]
Tylko inhibitory 5- $\alpha$ reduktazy	723 (12,5)	2844 (12,3)	1,03 [0,94; 1,13]	0,94 [0,85; 1,03]
Tylko finasteryd	623 (10,8)	2455 (10,7)	1,03 [0,93; 1,13]	0,93 [0,83; 1,03]
Tylko dutasteryd	100 (1,7)	389 (1,7)	1,05 [0,84; 1,31]	1,01 [0,80; 1,28]
Inhibitory 5- $\alpha$ reduktazy + $\alpha$ -blokery	421 (7,3)	1517 (6,6)	1,13 [1,01; 1,27]	0,92 [0,80; 1,06]
Finasteryd + $\alpha$ -blokery	329 (5,7)	1143 (5,0)	1,17 [1,03; 1,33]	0,94 [0,81; 1,10]
Dutasteryd + $\alpha$ -blokery	92 (1,6)	374 (1,6)	1,00 [0,79; 1,26]	0,85 [0,67; 1,10]

\*Dostosowane do wskaźnika masy ciała (BMI), statusu palenia tytoniu, zaburzeń seksualnych niebędących zaburzeniami erekcji, choroby Peyroniego, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hiperlipidemii, depresji, zapalenia jąder, nadużywania alkoholu, czasu trwania choroby (BPH). OR – ang. *odds ratio*; iloraz szans.

W populacji mężczyzn w wieku co najmniej 40 lat leczonych z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) nie wykazano wzrostu prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń erekcji w grupach leczonych inhibitorami 5- $\alpha$  reduktazy (dutasteryd lub finasteryd) w monoterapii lub terapii złożonej z  $\alpha$ -blokerami, w porównaniu do zastosowania samych  $\alpha$ -blokerów. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń erekcji pomiędzy pacjentami leczonymi dutasterydem i finasterydem. Ryzyko wystąpienia powyższych zaburzeń wzrastało wraz z dłuższym czasem trwania choroby, bez względu na rodzaj stosowanej terapii [43]-[45].

### Analizy zbiorcze

#### Badanie Debruyne i wsp. 2004 [46], Roehrborn i wsp. 2005 [47], Schulman i wsp. 2006 [48]

Analiza zbiorcza przedłużonej, otwartej fazy 3 randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych o akronimach: ARIA3001, ARIA3002 i ARIB3003. Faza randomizowana badań miała na celu

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



porównanie 2-letniego leczenia dutasterydem w dawce 0,5 mg względem placebo u pacjentów w wieku  $\geq 50$  lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki dotyczące zbiorczej analizy przedłużonych faz powyższych badań, w których pacjenci otrzymujący w fazie RCT dutasteryd kontynuowali jego stosowanie w dawce 0,5 mg przez 2 lata (grupa D/D), natomiast pacjenci otrzymujący placebo w fazie RCT zostali przestawieni na leczenie dutasterydem w dawce 0,5 mg przez 2 lata (grupa P/D). Celem 2-letniej, otwartej fazy badań była ocena profilu bezpieczeństwa długoterminowego leczenia dutasterydem. Działania/zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów w fazie otwartej raportowano dla populacji ITT (całej populacji włączonej do otwartych faz badań).

Do otwartej fazy badań włączono 1152 pacjentów otrzymujących wcześniej placebo (grupa P/D) i 1188 chorych leczonych wcześniej dutasterydem (grupa D/D). Spośród 1152 chorych z grupy P/D, 48 miesięcy badania ukończyło 803 chorych (69,7%), przyczyny nieukończenia obejmowały: brak skuteczności leczenia N=67 (5,8%) i toksyczność leczenia N=118 (10,2%). Spośród 1188 chorych z grupy D/D, 48 miesięcy badania ukończyło 864 chorych (72,7%), przyczyny nieukończenia obejmowały: brak skuteczności leczenia N=46 (3,9%) i toksyczność leczenia N=105 (8,8%). Szczegółowy opis badania przedstawiono w rozdziale 14.6.

W grupie D/D średnia ekspozycja na dutasteryd w okresie 4 lat leczenia wynosiła 3,8 lat; u 71% pacjentów wynosiła  $>3,9$  lat. Średni czas ekspozycji na dutasteryd w fazie otwartej badania był porównywalny pomiędzy grupą P/D i D/D (1,7 vs 1,8 lat) [48].

**Tabela 33. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące z częstością  $\geq 1\%$  w jednej z grup, podczas terapii dutasterydem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [46] – wyniki dla fazy otwartej#.**

Okres obserwacji	Miesiąc 24-36		Miesiąc 36-48	
	Grupa P/D; N=1152 (%)	Grupa D/D; N=1188 (%)	Grupa P/D; N=968 (%)	Grupa D/D; N=1041 (%)
<b>Jakiegokolwiek</b>	10,5	6,4	2,8	2,6
<b>Impotencja</b>	2,8	1,4	0,4	0,4
<b>Spadek libido</b>	2,4	0,4	0,2	0,1
<b>Zaburzenia ejakulacji</b>	1,2	0,3	0,3	0,1
<b>Ginekomastia<sup>^</sup></b>	1,3	1,8	0,9	0,7

#Okres leczenia i obserwacji w fazie otwartej wynosił 2 lata (od miesiąca 24 do 48). Grupa P/D – pacjenci otrzymujący placebo w fazie RCT i dutasteryd w fazie otwartej, grupa D/D - pacjenci otrzymujący dutasteryd w fazie RCT i dutasteryd w fazie otwartej. <sup>^</sup>obejmuje nadwrażliwość piersi/ brodawki piersiowej i powiększenie piersi.

Do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących terapii dutasterydem należały zaburzenia funkcji seksualnych (impotencja, spadek libido, zaburzenia ejakulacji). Wystąpienie większości nowych zaburzeń seksualnych związanych z zastosowanym leczeniem raportowano w okresie pierwszych 6 miesięcy terapii. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

dotyczących zaburzeń seksualnych, które prowadziły do przedwczesnego wycofania z badania wynosiło w fazie otwartej <1%. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem zmniejszało się w trakcie trwania leczenia [46]. Neurologiczne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (np. bóle lub zawroty głowy) były raportowane u <1% pacjentów [48].

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [47], [48]– wyniki dla fazy otwartej#.

Punkt końcowy	Grupa P/D; N=1152 n (%)	Grupa D/D; N=1188 (%)
<b>Jakiegokolwiek działanie/zdarzenie niepożądane</b>	837 (73)	852 (72)
<b>Przedwczesne wycofanie z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych</b>	109 (9)	100 (8)
<b>Działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem</b>	139 (12)	98 (8)
<b>Przedwczesne wycofanie z badania z powodu działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem</b>	28 (2)	24 (2)
<b>Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działanie/zdarzenie niepożądane</b>	131 (11)	151 (13)
<b>Przedwczesne wycofanie z badania z powodu ciężkiego działania/zdarzenia niepożądanego</b>	38 (3)	42 (4)
<b>Ciężkie działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem</b>	2 (0,2)	4 (0,3)
<b>Ciężkie sercowo-naczyniowe działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem</b>	58 (5)	71 (6)
<b>Zgon; n</b>	19	17
<b>Nowotwór gruczołu krokowego</b>	25 (2,2)	20 (1,7)
<b>Rak piersi</b>	1 (0,09)	0 (0)
<b>Przekroczenie wartości granicznych parametrów laboratoryjnych</b>	81 (7)	71 (6)

#Okres leczenia i obserwacji w fazie otwartej wynosił 2 lata (od miesiąca 24 do 48). Grupa P/D – pacjenci otrzymujący placebo w fazie RCT i dutasteryd w fazie otwartej, grupa D/D - pacjenci otrzymujący dutasteryd w fazie RCT i dutasteryd w fazie otwartej.

Ogólne ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych podczas otwartej fazy badań było wyższe w grupie P/D u starszych pacjentów (81% u chorych w wieku  $\geq 75$  lat i 72% w wieku poniżej <75 lat), ale porównywalne z pacjentami z grupy D/D (69% u chorych w wieku  $\geq 75$  lat i 72% w wieku poniżej <75 lat). Podczas fazy otwartej wyższy odsetek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem raportowano w grupie otrzymującej wcześniej placebo, względem chorych leczonych uprzednio dutasterydem. W obydwu grupach obserwowano spadek liczby chorych u których raportowano działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, w trakcie trwania terapii. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem było bardzo niskie w obydwu grupach, tylko jeden zgon z powodu zawału mięśnia sercowego był rozpatrywany jako potencjalnie związany z zastosowaną terapią [48].

Podsumowując, wyniki badania wskazują, że podczas terapii trwającej do 4 lat dutasteryd stosowany w dawce 0,5 mg na dobę jest dobrze tolerowany przez mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem było niskie i obejmowało głównie zaburzenia funkcji seksualnych. Ciężkie działania niepożądane

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



związane z zastosowanym leczeniem występowały bardzo rzadko (<0,5%), a odsetek pacjentów którzy przedwcześnie przerwali terapię z powodu wystąpienia działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem wynosił 2% [46]-[48].

### Andriole i wsp. 2003 [49]

Opracowanie dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa stosowania dutasterydu u chorych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). W opracowaniu wykorzystano dane pochodzące z 4 dużych, podwójnie maskowanych badań RCT, w których uczestniczyło 5 655 pacjentów leczonych dutasterydem w dawce 0,5 mg/dobę oraz z jednego podwójnie maskowanego badania RCT, w którym dutasteryd (w dawce 0,5 mg/dobę) podawano w kombinacji z tamsulozyną (w dawce 0,4 mg/dobę), N=327. Uwzględniono też badania prowadzone w grupie zdrowych ochotników.

Wyniki badania RCT, w którym porównywano terapię dutasterydem względem finasterydu zostały uwzględnione w głównej części analizy klinicznej, w opisie profilu bezpieczeństwa badania o akronimie EPICS [1]-[3]. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych w badaniach RCT z udziałem dutasterydu, kontrolowanych placebo.

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem w porównaniu do placebo, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [49]\*.

Punkt końcowy	Miesiąc			
	0-6	7-12	13-18	19-24
Dutasteryd, n	2167	1901	1725	1605
Placebo, n	2158	1922	1714	1555
<b>Impotencja</b>				
Dutasteryd	4,7%^	1,4%	1,0%	0,8%
Placebo	1,7%	1,5%	0,5%	0,9%
<b>Spadek libido</b>				
Dutasteryd	3,0%^	0,7%	0,3%	0,3%
Placebo	1,4%	0,6%	0,2%	0,0%
<b>Zaburzenia ejakulacji</b>				
Dutasteryd	1,4%^	0,5%	0,5%	0,1%
Placebo	0,5%	0,3%	0,1%	0,0%
<b>Ginekomastia (tkliwość piersi lub ich powiększenie)</b>				
Dutasteryd	0,5%	0,8%^	1,1%^	0,6%^
Placebo	0,2%	0,3%	0,3%	0,1%

\*działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, raportowane u  $\geq 1\%$  chorych w grupie i występujące częściej w grupie badanej niż kontrolnej. ^p<0,05 dla porównania dutasteryd vs placebo.

Podsumowując, wyniki badań, w których dutasteryd podawano przez 2 lata wskazują na korzystny profil stosowania dutasterydu, porównywalny z placebo. Stosowanie leku prowadziło jedynie do umiarkowanie zwiększonego ryzyka wystąpienia impotencji, spadku libido, zaburzeń ejakulacji i ginekomastii.

W badaniu RCT, w którym stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę porównywano z zastosowaniem tamsulozyny w dawce 0,4 mg/dobę lub obydwu leków w kombinacji, do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych należały zaburzenia funkcji seksualnych. Jedynymi działaniami niepożądanymi, potencjalnie uznanymi za związane z zastosowanym leczeniem i występującymi u co najmniej 5% chorych w jednej z grup były zaburzenia ejakulacji (związane z objętością spermy), spadek libido, impotencja i złe samopoczucie/zmęczenie. Wyniki badania potwierdziły dobrą tolerancję leczenia skojarzonego dutasterydem i tamsulozyną [49].

### Opracowania wtórne

#### Loke i wsp. 2013 [50]

Celem opracowania był przegląd systematyczny i meta-analiza wyników badań dotyczące wpływu terapii dutasterydem na ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań sercowo-naczyniowych. W opracowaniu uwzględniono badania RCT, w których dutasteryd stosowano w celu prewencji wystąpienia nowotworu gruczołu krokowego lub u chorych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), w porównaniu do dowolnego komparatora. Jakość metodologiczną przeglądu w skali AMSTAR oceniono wysoko (9 punktów). W opracowaniu uwzględniono: 1. badanie dotyczące porównania z finasterydem: badanie o akronimie ARIA2001 - Clark i wsp. 2004 [5], 1. badanie dotyczące oceny bezpieczeństwa dutasterydu – Andriole i wsp. 2003 [49], oraz badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na niezgodny komparator (placebo, tamsulozyna lub tamsulozyna w kombinacji z dutasterydem) lub niezgodną populację (chemoprewencja raka gruczołu krokowego).

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa terapii dutasterydem u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) lub leczonych w celu prewencji nowotworu gruczołu krokowego – ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych [50].

Punkt końcowy/rodzaj grupy kontrolnej	Dutasteryd n/N	Grupa kontrolna* n/N	RR [95% CI]	Wartość p
<b>Niewydolność serca</b>				
vs aktywna kontrola	13/2423	9/2428	1,45 [0,62; 3,37]	0,39
vs placebo	36/7129	36/6822	0,96 [0,61; 1,51]	0,86
<b>ogółem, bez względu na rodzaj grupy kontrolnej</b>	49/9552	45/9250	1,05 [0,71; 1,57]	0,80
<b>Zawał mięśnia sercowego</b>				
vs aktywna kontrola	33/2423	31/2428	1,07 [0,66; 1,73]	0,80
vs placebo	78/7129	78/6822	0,97 [0,72; 1,33]	0,87
<b>ogółem, bez względu na rodzaj grupy kontrolnej</b>	111/9552	109/9250	1,00 [0,77; 1,30]	1,00
<b>Udar</b>				
vs aktywna kontrola	27/2423	26/2428	1,04 [0,61; 1,77]	0,89
vs placebo	62/7129	45/6822	1,29 [0,89; 1,89]	0,18
<b>ogółem, bez względu na rodzaj grupy kontrolnej</b>	89/9552	71/9250	1,20 [0,88; 1,64]	0,24

\*aktywna kontrola lub placebo.



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Podsumowując, nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia zdarzeń/działań kardiologicznych takich jak: zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca lub udar u pacjentów leczonych dutasterydem, w porównaniu do grup kontrolnych [50].

### Favilla i wsp. 2016 [51]

Celem opracowania był przegląd systematyczny i meta-analiza wyników badań dotyczących wpływu terapii złożonej inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy (5-ARI) i  $\alpha$ -blokerem (AB) na zaburzenia erekcji i spadek libido, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) i objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS). Jakość metodologiczną przeglądu w skali AMSTAR oceniono jako umiarkowaną (8 punktów). Do meta-analizy włączono ostatecznie 5 badań RCT, w tym 2 badania w których stosowano dutasteryd – obydwa badania dotyczyły porównania z komparatorem niezgodnym z założeniami niniejszej analizy klinicznej (tamsulozyną lub tamsulozyną w kombinacji z dutasterydem): badania Roehrborn i wsp. 2010 [109] i Joo i wsp. 2012 [107].

**Tabela 37. Profil bezpieczeństwa monoterapii dutasterydem względem duoterapii dutasterydem i tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [51].**

Punkt końcowy	Tamsulozyna + dutasteryd n/N	Dutasteryd n/N	OR [95% CI]	Wartość p
Zaburzenia erekcji	9/1610	7/1623	1,30 [0,48; 3,49]	>0,05
Zaburzenia libido	5/1610	4/1623	1,26 [0,34; 4,70]	>0,05

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń erekcji i zaburzeń libido u pacjentów leczonych dutasterydem w monoterapii względem duoterapii z tamsulozyną.

Wyniki ogólne meta-analizy wykazały, że podczas terapii skojarzonej 5-ARI (dutasteryd lub finasteryd) i AB, prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń erekcji i spadku libido było istotnie statystycznie wyższe (odpowiednio OR=1,81;  $p<0,0001$  i OR=1,58;  $p<0,003$ ), w porównaniu do leczenia samym AB. Ponadto, terapia skojarzona istotnie statystycznie zwiększała prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń erekcji względem monoterapii 5-ARI (OR=1,25;  $p=0,04$ ), ale nie prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń libido ( $p=0,84$ ) [51].

### Corona i wsp. 2017 [52]

Celem opracowania był przegląd systematyczny i meta-analiza wyników badań dotyczących wpływu terapii inhibitorami 5- $\alpha$ -reduktazy (5-ARI) na zaburzenia seksualne, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Jakość metodologiczną przeglądu w skali AMSTAR oceniono jako umiarkowaną (8 punktów). Do meta-analizy włączono ostatecznie 17 badań RCT kontrolowanych

placebo; w tym 12 badań w których stosowano finasteryd, 4 badania w których stosowano dutasteryd oraz 1. badanie w którym podawano obydwa leki. Próby kliniczne, w których stosowano dutasteryd dotyczyły porównania z komparatorem niezgodnym z założeniami niniejszej analizy klinicznej (placebo): Roehrborn i wsp. 2002, Tsukamoto i wsp. 2009, Andriole i wsp. 2010, Na i wsp. 2012 [25]. Wyniki meta-analizy wskazują na istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa osłabienia popędu płciowego {OR=1,54 [95% CI: 1,26; 1,89]; p=0,00} i wystąpienia zaburzeń erekcji {OR=1,45 [95% CI: 1,23; 1,71]; p=0,00} u mężczyzn leczonych finasterydem w dawce 5 mg względem placebo. Podobnie, w porównaniu z placebo, dutasteryd stosowany w dawce 0,5 mg powodował istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa osłabienia popędu płciowego {OR=1,61 [95% CI: 1,17; 2,22]; p=0,00} i wystąpienia zaburzeń erekcji {OR=1,60 [95% CI: 1,36; 1,88]; p=0,00}. Nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi lekami w odniesieniu do ich wpływu na osłabienie popędu płciowego (p=0,83) oraz wystąpienie zaburzeń erekcji (p=0,41).

Powyższe wyniki wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń erekcji i osłabienia popędu płciowego u mężczyzn przyjmujących inhibitory 5- $\alpha$ -reduktazy w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

#### **Liu i wsp. 2016 [53]**

Celem opracowania był przegląd systematyczny i meta-analiza wyników badań dotyczących wpływu terapii inhibitorami 5- $\alpha$ -reduktazy (5-ARI) na zaburzenia seksualne, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) i łysieniem androgenowym. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki i wnioski dotyczące pacjentów z BPH. Jakość metodologiczną przeglądu w skali AMSTAR oceniono jako wysoką (9 punktów). Do meta-analizy włączono ostatecznie 9 badań RCT kontrolowanych placebo, w tym 4 badania, w których stosowano dutasteryd. Próby kliniczne, w których stosowano dutasteryd dotyczyły porównania z komparatorem niezgodnym z założeniami niniejszej analizy klinicznej (placebo): Roehrborn i wsp. 2002, Tsukamoto i wsp. 2009, Andriole i wsp. 2003 [49], Toren i wsp. 2013.

**Tabela 38. Profil bezpieczeństwa terapii inhibitorami 5- $\alpha$ -reduktazy (dutasteryd lub finasteryd) względem placebo, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [53].**

Punkt końcowy	Inhibitor 5-ARI vs placebo RR [95% CI]*	Wartość p**
Zaburzenia funkcji seksualnych	2,56 [1,48; 4,42]	<0,05
Zaburzenia erekcji	1,55 [1,14; 2,12]	<0,05
Zaburzenia libido	1,69 [1,03; 2,79]	<0,05

\*wartości podane w publikacji referencyjnej. \*\*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



**Tabela 39. Profil bezpieczeństwa terapii dutasterydem lub finasterydem względem placebo, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [53].**

Punkt końcowy	Dutasteryd vs placebo RR [95% CI]*	Finasteryd vs placebo RR [95% CI]*
Zaburzenia funkcji seksualnych	4,09 [1,03; 16,31]	1,54 [1,02; 2,32]

\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wskazują na istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń seksualnych (w tym zaburzeń erekcji i libido) wskutek stosowania inhibitorów 5- $\alpha$ -reduktazy względem placebo, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [53]. Większe ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych raportowano wśród pacjentów leczonych dutasterydem niż finasterydem [53].

### **Gur i wsp. 2013 [54]**

Przegląd systematyczny dotyczący wpływu stosowania inhibitorów 5- $\alpha$ -reduktazy (5-ARI) – dutasterydu lub finasterydu na funkcje erekcji, pożądanie seksualne i ejakulację, w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Jakość metodologiczną przeglądu w skali AMSTAR oceniono nisko (4 punkty).

W badaniach RCT, kontrolowanych placebo, w których okres leczenia wynosił od 0,5 roku do 2 lat wykazano, że:

- ryzyko wystąpienia zaburzeń erekcji w grupach leczonych dutasterydem wynosiło od 1,7% do 11%, a w grupach przyjmujących placebo od 1,2% do 4%;
- ryzyko wystąpienia zaburzeń pożądania seksualnego w grupach leczonych dutasterydem wynosiło od 0,6% do 4%, a w grupach przyjmujących placebo od 0,3% do 2%;
- ryzyko wystąpienia zaburzeń ejakulacji w grupach leczonych dutasterydem wynosiło od 0,5% do 2%, a w grupach przyjmujących placebo od 0,1% do 1%.

Zaburzenia funkcji seksualnych występowały częściej w grupach badanych niż kontrolnych (placebo) podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia dutasterydem, natomiast podczas dłuższego okresu leczenia (do 24 miesięcy) nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami. Również podczas długoterminowego stosowania dutasterydu (ponad 4 lata) nie obserwowano zwiększenia ryzyka wystąpienia zaburzeń seksualnych wskutek stosowania dutasterydu względem grupy kontrolnej [54].

### **7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DUTASTERYDU (PRODUKT LECZNICZY ADADUT®)**

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych występujących podczas terapii dutasterydem należą zaburzenia układu rozrodczego i piersi – impotencja, zmniejszenie libido, zaburzenia ejakulacji i

zaburzenia piersi obejmujące tkliwość i (lub) powiększenie piersi [38]. Podczas duoterapii dutasterydem i tamsulozyną występowały: impotencja, spadek libido, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia ze strony piersi (powiększenie i tkliwość piersi) i zawroty głowy; zaburzenia ejakulacji występowały znamienne częściej w grupie pacjentów otrzymujących terapię złożoną (11%) w porównaniu do chorych leczonych dutasterydem w monoterapii (2%) lub tamsulozyną w monoterapii (4%). Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych raportowano u 4% chorych otrzymujących dutasteryd i 3% pacjentów przyjmujących placebo; najczęstszą przyczyną wycofania z badania była impotencja (1%) [40]. Istnieją przesłanki sugerujące, że dutasteryd (produkt leczniczy Adadut® i Jalyn®) oraz finasteryd (produkt leczniczy Proscar® i Propecia®) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości [41].

Wyniki analiz zbiorczych wskazują, że podczas terapii trwającej do 4 lat dutasteryd stosowany w dawce 0,5 mg na dobę jest dobrze tolerowany przez mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem było niskie i obejmowało głównie zaburzenia funkcji seksualnych. Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występowały bardzo rzadko (<0,5%), a odsetek pacjentów którzy przedwcześnie przegrali terapię z powodu wystąpienia działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem wynosił 2% [46]-[48]. Podobnie, wyniki badań, w których dutasteryd stosowano przez 2 lata wskazują na korzystny profil stosowania dutasterydu, porównywalny z placebo. Stosowanie leku prowadziło jedynie do umiarkowanie zwiększonego ryzyka wystąpienia impotencji, spadku libido, zaburzeń ejakulacji i ginekomastii. Wykazano również dobrą tolerancję leczenia skojarzonego dutasterydem i tamsulozyną [49].

Zidentyfikowana meta-analiza nie wykazała zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń/działań sercowych takich jak: zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca lub udar u pacjentów leczonych dutasterydem, w porównaniu do grup kontrolnych [50]. Nie obserwowano też istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń erekcji i zaburzeń libido u pacjentów leczonych dutasterydem w monoterapii względem duoterapii z tamsulozyną [51], jak również pacjentów leczonych dutasterydem w dawce 0,5 mg a finasterydem w dawce 5 mg [52].

## **8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE**

### **8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 10 opracowań (badań) wtórnych:

- 2 meta-analizy sieciowe [55], [56],
- 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą [57], [58]-[59], [60],

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- 5 przeglądów systematycznych [61], [62], [63], [64], [65],

dotyczących zastosowania dutasterydu w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Opis metodologii i analizę wyników zidentyfikowanych opracowań wtórnych umieszczono w rozdziale 14.7, natomiast ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR przedstawiono w rozdziale 14.11.

## 8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

**W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania dutasterydu w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), w porównaniu do założonego komparatora (finasterydu) oraz badania o niższej wiarygodności dotyczące stosowania dutasterydu we wnioskowanej populacji.**

Wyniki meta-analiz sieciowych wskazują na porównywalną efektywność dutasterydu względem finasterydu w analizowanym wskazaniu, istotną statystycznie przewagę dutasterydu nad komparatorem wykazano jedynie w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS. Profil bezpieczeństwa obydwu terapii względem placebo jest porównywalny [55], [56].

Wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych omówionych w ramach opracowania wtórnego, wskazują na wyższą skuteczność dutasterydu względem finasterydu w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia AUR i konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego [57].

Wyniki meta-analiz wskazują, że terapia dutasterydem prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych i poprawy maksymalnego przepływu cewkowego, redukcji całkowitej objętości gruczołu krokowego, zmniejszeniu ryzyka wystąpienia epizodów ostrego zatrzymania moczu i zabiegów chirurgicznych w analizowanej populacji, przy jednoczesnym ryzyku wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych podczas terapii [60]. Stosowanie dutasterydu w kombinacji z tamsulozyną może poprawić efekty leczenia u chorych stosujących dotychczas tamsulozynę w monoterapii [58]-[59].

Zidentyfikowane przeglądy systematyczne potwierdzają skuteczność dutasterydu w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Leczenie skojarzone dutasterydem i tamsulozyną może prowadzić do lepszych efektów terapeutycznych niż stosowanie obydwu leków w monoterapii (szczególnie tamsulozyny), przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii [61], [62], [63], [64].

## 9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd, kapsułki miękkie) w porównaniu do finasterydu, w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd, kapsułki miękkie) w ramach listy A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH), jedna z najczęstszych chorób pojawiających się z wiekiem u mężczyzn, może się wiązać z dokuczliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), które pogarszają jakość życia wskutek zaburzenia zarówno normalnej dziennej aktywności, jak i snu [130]. Głównymi dolegliwościami zgłaszanymi przez chorych na BPH są zazwyczaj dokuczliwe LUTS w postaci częstego oddawania moczu, naglącego parcia na mocz i oddawania moczu w nocy, słabego i przerywanego strumienia moczu oraz uczucia niepełnego opróżnienia pęcherza moczowego [130]. W przebiegu BPH mogą wystąpić powikłania, np. w postaci całkowitego zatrzymania moczu, które wymaga leczenia chirurgicznego [132]. Łagodny przerost gruczołu krokowego jest chorobą progresywną, obarczoną wzrastającym odsetkiem powikłań, do których należą: zaleganie moczu po mikcji, zakażenia, krwimocz, kamienie moczowe, niewydolność nerek, a w niektórych przypadkach nawet zgon.

BPH występuje u ponad 40% mężczyzn powyżej 50. roku życia oraz u ponad 70% mężczyzn powyżej 60. roku życia. Odsetek mężczyzn po 70. roku życia z histopatologicznymi cechami BPH wynosi około 80% [131], [134].

Okolo 80% pacjentów kwalifikuje się do leczenia farmakologicznego [131]. Skuteczność leczenia farmakologicznego jest mniejsza niż chirurgicznego, ale może być ono wystarczające do łagodzenia objawów. Spośród dostępnych farmakoterapii nie wyróżniono standardowego schematu leczenia. Najczęściej zalecanymi lekami są blokery receptorów  $\alpha$ -1 ( $\alpha$ -blokery) i inhibitory 5- $\alpha$ -reduktazy. Objętość prostaty i poziom swoistego antygenu sterczowego (PSA) powinny być głównymi czynnikami uwzględnianymi przy wyborze leczenia. Jeżeli prostata nie jest powiększona w badaniu palpacyjnym i

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



ultrasonograficznym (< 30 ml) i PSA jest < 1,5 µg/l, pierwszym wyborem jest α-1-bloker (tamsulozyna, alfuzosyna, doksyzosyna). W przypadku powiększonej prostaty i poziomu PSA wyższego niż 1,5 µg/l, zalecane jest zastosowanie inhibitora 5-α-reduktazy (finasteryd, dutasteryd) [133], [135], [136], [137], [138], [139], [140], [141].

Dutasteryd jest inhibitorem 5-α-reduktazy testosteronu. Zmniejsza stężenie dihydrotestosteronu (DHT) w surowicy poprzez hamowanie obu typów izoenzymów 5-α-reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT) [38]. DHT jest androgenem, który przede wszystkim odpowiada za powiększenie prostaty i rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [131]. Dutasteryd redukuje stężenie DHT o około 94-97%. Jego działanie wpływa także na zmniejszenie objętości stercza o około 23% po 12 miesiącach stosowania, a po 4 latach o 28% [142].

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 5 badań RCT [1]-[3], [4], [5], [6], [7], w których bezpośrednio porównywano dutasteryd z finasterydem (leki stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z tamsulozyną). W badaniach [1]-[3], [4], [5] zastosowano podwójne maskowanie, a badanie [7] było otwartą próbą kliniczną. Poza badaniem [1]-[3] które miało na celu wykazanie przewagi jednego z leków (ang. *superiority*), w pozostałych próbach klinicznych nie podano podejścia do testowanej hipotezy (*superiority* lub *non-inferiority*) [4], [5], [6], [7]; na podstawie analizy metod przyjęto podejście *non-inferiority* w badaniach [4] i [7] oraz *superiority* (dla porównań vs placebo) w badaniu [5]. Badanie Li i wsp. 2013 [6] opublikowane w języku chińskim, w niniejszej analizie zostało opisane jedynie na podstawie anglojęzycznego abstraktu, zgodnie z założonymi kryteriami włączania badań. Informacje podane w abstrakcie nie były wystarczające do oceny wiarygodności badania, a jakość raportowanych wyników oceniono jako średnią [6]. Przeprowadzona ocena wiarygodności pełnotekstowych badań z randomizacją (w oparciu o ocenę opartą na kategoriach) wskazuje na niskie lub niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego [1]-[3], [4], [5], [6], [7], wysokie ryzyko zidentyfikowano w badaniu [4] ze względu na brak podania liczebności pacjentów przydzielonych do grup oraz w badaniu [7] ze względu na brak maskowania.

Wiarygodność badania RCT [8] pomimo zastosowania randomizacji oceniono jako średnią, ze względu na zastosowanie schematu leczenia nie w pełni zgodnego z zalecanym w ChPL Adadut®. Dutasteryd stosowano w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 2 x niższej od zalecanej lub z alfuzozyną, która nie jest zalecana w ChPL Adadut®. Ponadto to badanie zostało zaprojektowane w celu oceny efektów odstawienia inhibitora 5-α-reduktazy po roku terapii skojarzonej z α-blokerem, a nie w celu oceny efektów leczenia 5-ARI.

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną w skali NOS oceniono wysoko [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20] (badanie [9] opisane jedynie w postaci abstraktu nie zostało ocenione ze względu na brak podania pełnej metodyki w abstrakcie). Badania jednoramienne [21], [22], [23], [24], [25]-[26], [27], [28] uzyskały od 6 do 7 punktów w skali NICE.

Wskazana populacja pacjentów, zgodnie z ChPL Adadut<sup>®</sup> obejmuje chorych z umiarkowanymi do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), co zgodne jest z populacją włączoną do badań, którą stanowili pacjenci z BPH. Do badania [4] zakwalifikowano chorych z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym, jednak szczegółowe kryteria włączenia odpowiadają definicji BPH. Początkowy wynik w skali AUA-SI lub IPSS oceniający stopień nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych we wszystkich badaniach w których podano taką informację, wynosił powyżej 7 punktów, co oznacza umiarkowane lub ciężkie nasilenie objawów. Oznacza to, iż **reprezentatywność populacji w której przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej i praktycznej dutasterydu i finasterydu oraz ocenę efektywności praktycznej dutasterydu należy ocenić wysoko**. Pozwala to na odniesienie wyników uzyskanych w niniejszej analizie klinicznej na szerszą grupę chorych. **Analizowana w badaniach populacja odpowiada docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania dutasterydu w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.**

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Adadut<sup>®</sup> [38] i Finasteryd TEVA<sup>®</sup> [129], dutasteryd stosowany jest w dawce 0,5 mg raz na dobę, w monoterapii lub razem z tamsulozyną (0,4 mg), natomiast finasteryd w dawce 5 mg raz na dobę. Zastosowane w randomizowanych badaniach włączonych do niniejszego opracowania dawki dutasterydu i finasterydu były zgodnie ze schematem zalecanym w ChPL Adadut<sup>®</sup> [38] i ChPL Finasteryd TEVA<sup>®</sup> [129] (jedynie w abstrakcie [6] nie podano dawki finasterydu, a w badaniu [7] finasteryd stosowano wraz tamsulozyną, podczas gdy w ChPL Finasteryd TEVA<sup>®</sup> nie zdefiniowano czy lek należy podawać z tamsulozyną). W odniesieniu do badań o niższej wiarygodności, we wszystkich badaniach w których podano schemat leczenia, dutasteryd i finasteryd stosowano w dawkach zalecanym w ChPL Adadut<sup>®</sup> [38] i ChPL Finasteryd TEVA<sup>®</sup> [129]. Część badań o niższej wiarygodności obejmowała chorych leczonych dutasterydem w monoterapii lub skojarzeniu z lekiem z grupy  $\alpha$ -blokerów (nie tylko tamsulozyną, chociaż należy podkreślić, że tamsulozyna stosowana była u zdecydowanej większości chorych [16]).

Podsumowując, **reprezentatywność interwencji w badaniach randomizowanych oraz jendoramiennych badaniach o niższej wiarygodności była wysoka, natomiast w badaniach o niższej wiarygodności porównujących stosowanie dutasterydu i finasterydu umiarkowana.**



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce, do obserwowanego w badaniach uwzględnionych w ocenie efektywności dutasterydu i jego porównania z finasterydem jest duże, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i umiarkowaną do wysokiej reprezentatywność interwencji.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej oceniano klinicznie istotne punkty końcowe, m. in. zmianę objętości gruczołu krokowego, zmianę nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS lub AUA-SI, ryzyko ostrego zatrzymania moczu, ryzyko konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH, jakość życia, zmianę maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax), zmianę objętości moczu zalegającego po mikcji, jak również zastępcze punkty końcowe - surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in. zmianę stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA), zmianę poziomu dihydrotestosteronu (DHT), zmianę poziomu testosteronu. Swoisty antygen sterczowy (PSA) uważany jest za marker objętości stercza. Interpretacja wyników stężenia PSA stanowi ważny czynnik prognostyczny. Niskie wartości PSA oznaczają niewielkie prawdopodobieństwo zatrzymania całkowitego moczu oraz konieczności leczenia operacyjnego [132]. Dihydrotestosteron powstający na drodze konwersji z testosteronu jest androgenem, który przede wszystkim odpowiada za powiększenie prostaty i rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [131]. Okres leczenia i obserwacji w większości badań był wystarczający do wykazania efektów zastosowanego leczenia i wynosił od 6 do 12 miesięcy, w badaniach retrospektywnych do 5 lat. Jedynie w badaniach [4], [9], [24] okres leczenia i obserwacji był krótki i wynosił 3 miesiące.

Dutasteryd hamuje obydwa typy izoenzymów 5- $\alpha$ -reduktazy, podczas gdy finasteryd hamuje tylko typ 2., który stanowi dominującą formę 5- $\alpha$ -reduktazy obecną w tkance gruczołu krokowego. Obydwa leki są skutecznie wykorzystywane w leczeniu BPH. W porównaniu z finasterydem, dutasteryd charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania i prowadzi do znacznie większej redukcji poziomu DHT zarówno w osoczu jak i tkance gruczołu krokowego [1]. Porównanie efektywności dutasterydu i finasterydu w monoterapii lub skojarzeniu z tamsulozyną oparte na wynikach 3 badań randomizowanych wskazuje na istotną statystycznie przewagę dutasterydu nad finasterydem w zakresie redukcji objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) względem wartości wyjściowych i zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) względem wartości wyjściowych [4], [6], [7]. Wyników takich nie uzyskano w badaniu RCT [1]-[3], w którym powyższe parametry skuteczności nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Rozbieżności te o tyle trudno wytłumaczyć, że badanie o akronimie EPICS [1]-[3] było podwójnie zamaskowaną próbą kliniczną, obejmującą dużą grupę pacjentów poddanych leczeniu i obserwacji przez okres 12 miesięcy. W tym miejscu należy

również powołać się na wyniki meta-analizy sieciowej dotyczącej porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dutasterydu względem finasterydu w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [55]. Wykazano w niej istotnie statystyczną przewagę dutasterydu nad finasterydem w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS.

Pozostałe analizowane parametry skuteczności, w tym zmiana objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej nie różniły się znamienne w analizowanych badaniach RCT pomiędzy grupami. W anglojęzycznym abstrakcie do badania Li i wsp. 2013 [6] (opublikowanego w języku chińskim) podano wprawdzie informacje, że wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy leczeniem dutasterydem i finasterydem w odniesieniu do redukcji objętości gruczołu krokowego, nie sprecyzowano jednak kierunku tych różnic (można tylko podejrzewać, że przewagę wykazywał dutasteryd podobnie jak w przypadku oceny w skali IPSS). Wiarygodność wyników opublikowanych w powyższym abstrakcie należy jednak traktować jako średnią, ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, jak również pewne błędy w samym tekście abstraktu – np. przeoczono podanie stosowanej dawki finasterydu i błędnie podano liczebności pacjentów przydzielonych do poszczególnych grup [6].

Podsumowując, wyniki badań RCT wskazują na przewagę dutasterydu nad finasterydem w leczeniu pacjentów z BPH, jednak główne dowody potwierdzające wyższą efektywność leczenia interwencją wnioskowaną nad komparatorem pochodzą z badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, które stanowią źródło informacji o efektywności praktycznej obydwu leków. W praktyce klinicznej dutasteryd stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami okazał się skuteczniejszy od finasterydu stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami w zakresie: redukcji ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu [12], redukcji częstości hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego) jak również zabiegów chirurgicznych z powodu BPH [11], [14], zmniejszenia prawdopodobieństwa przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z powodu BPH oraz nowego rozpoznania raka gruczołu krokowego [15], zmniejszenia objętości gruczołu krokowego i nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych ocenianych w skali IPSS i AUA-SI [9], jak również redukcji stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) [18], możliwości zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej (inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy +  $\alpha$ -bloker) [13].

Również w przypadku badań obserwacyjnych istnieją pewne rozbieżności, gdyż wyniki dwóch ze zidentyfikowanych badań retrospektywnych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w efektywności praktycznej dutasterydu i finasterydu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu, ryzyka zabiegu chirurgicznego z powodu BPH, ryzyka zakażenia dróg moczowych oraz postępu choroby [10], [16]. Podobnie w badaniu [17], nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany względem wartości początkowych: objętości gruczołu

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



krokowego, nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych ocenianych w skali IPSS, redukcji stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA), zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego czy zmniejszenia objętości moczu zalegającego po mikcji [17]. Należy jednak podkreślić, że badania [10] i [17] obejmowały analizę znacznie mniejszej liczby chorych niż pozostałe badania obserwacyjne z grupą kontrolną, co mogło zdecydować o braku istotności różnic pomiędzy grupami. Bardziej znamienna przewaga dutasterydu nad finasterydem w badaniach oceniających efektywność praktyczną niż kliniczną wynikać może z kilku aspektów – w badaniach obserwacyjnych analizowano większe grupy chorych, a dodatkowo zwykle okres obserwacji był dłuższy niż w badaniach RCT – do 5 lat. Biorąc pod uwagę długotrwały i progresywny charakter analizowanego schorzenia, maksymalnie 12-miesięczny okres leczenia/obserwacji zastosowany w badaniach RCT mógł być zbyt krótki do wykazania znamiennych różnic w leczeniu dutasterydem i finasterydem. Jak wykazano w badaniach klinicznych trwających do 4 lat, objawy BPH i maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) mogą ulegać systematycznej poprawie w czasie, od momentu rozpoczęcia terapii inhibitorami 5- $\alpha$  reduktazy [109], [143]. Ponadto, dłuższy okres półtrwania dutasterydu względem finasterydu może prowadzić do wyższej efektywności leczenia dutasterydem u pacjentów biorących lek nieregularnie. Można zakładać, że wyselekcjonowani chorzy uczestniczący w badaniu klinicznym w wyższym stopniu stosowali się do zaleceń i przyjmowali regularnie lek, niż pacjenci analizowani w ramach retrospektywnych badań obserwacyjnych.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego dotyka wyłącznie mężczyzn, jest chorobą postępującą i dotyczy ponad 50% mężczyzn powyżej 50. roku życia i prawie 90% mężczyzn w wieku 80 lat i więcej. Można podejrzewać, że powyższa populacja poddawana leczeniu inhibitorami 5- $\alpha$  reduktazy, które muszą być stosowane codziennie nie będzie przyjmowała leku regularnie i w tej sytuacji dłuższy okres półtrwania dutasterydu względem finasterydu może przekładać się na skuteczniejsze leczenie. Wyniki zidentyfikowanych badań retrospektywnych przeprowadzonych w populacji starszych pacjentów ( $\geq 65$  r. ż.) również potwierdziły przewagę dutasterydu nad komparatorem w zakresie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu [19], konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH [19], możliwości zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej (inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy +  $\alpha$ -bloker) [20].

Należy podkreślić, że około 40%-70% kosztów opieki medycznej pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego związanych jest z hospitalizacjami pacjentów u których wystąpiło ostre zatrzymanie moczu (AUR) lub konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego. Zabieg chirurgiczny generuje stres dla pacjenta, podnosi koszty leczenia i stwarza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych takich jak infekcje, zaburzenia erekcji i zaburzenia funkcjonowania pęcherza moczowego [144]. Tym samym, powyższe punkty końcowe stanowią ważne parametry oceny

skuteczności terapii BPH. Zidentyfikowane badania obserwacyjne w większości wskazują na przewagę dutasterydu nad finasterydem w ich zakresie (wystąpienie AUR, zabiegi chirurgiczne). W badaniach RCT, w których okres obserwacji wynosił od 3-12 miesięcy nie obserwowano epizodów ostrego zatrzymania moczu [4], [7] oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z powodu BPH [4], co sugeruje, że konieczny jest dłuższy okres aby wykazać różnice pomiędzy analizowanymi lekami w zakresie niektórych istotnych klinicznie punktów końcowych. Ważne jest również wykazanie przewagi dutasterydu nad komparatorem w odniesieniu do redukcji ryzyka zatrzymania moczu i zabiegu chirurgicznego z powodu BPH w populacji starszych pacjentów, jako że stanowią oni duży odsetek wnioskowanej populacji [19], [20].

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują również na możliwość zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem u większego odsetka pacjentów stosujących terapię skojarzoną z dutasterydem niż finasterydem, co ma znaczenie ekonomiczne. Możliwość wcześniejszego zaprzestania leczenia  $\alpha$ -blokerem redukuje koszty terapii przy zachowaniu takiej samej skuteczności leczenia [13], [20].

Zidentyfikowane badania jednoramienne w których dutasteryd stosowano w monoterapii lub skojarzeniu z tamsulozyną potwierdzają skuteczność leku m. in. w zmniejszeniu objętości gruczołu krokowego, redukcji nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych czy zmniejszeniu objętości moczu zalegającego po mikcji, względem wartości początkowych, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28]. Powyższe efekty były długotrwałe, a wyniki analiz zbiorczych obejmujących 4-letni okres terapii potwierdziły też skuteczność dutasterydu w redukcji ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i zabiegu chirurgicznego związanego z BPH [46], [47], [48], odzwierciedlając osłabienie postępu analizowanego schorzenia wskutek zastosowanej terapii.

Profil bezpieczeństwa dutasterydu i finasterydu w badaniach randomizowanych był porównywalny zarówno w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych, jak również zaburzeń funkcji seksualnych czy parametrów życiowych [1]-[3], [4], [5], [6], [7] i potwierdzony wynikiem zidentyfikowanej meta-analzy, w której prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń erekcji i zaburzeń libido u chorych leczonych dutasterydem i finasterydem było zbliżone [52].

Dutasteryd jest ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów – najczęściej podczas leczenia raportowane są zaburzenia układu rozrodczego i piersi – impotencja, zmniejszenie libido, zaburzenia ejakulacji [38]. Długotrwała (do 4 lat) terapia również jest dobrze tolerowana, a najczęściej występujące działania niepożądane dotyczą głównie zaburzeń funkcji seksualnych [46]-[48]. Należy jednak podkreślić, że wyniki niektórych badań sugerują niewielkie zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade prostate cancer*) u pacjentów stosujących inhibitory 5- $\alpha$  reduktazy (dutasteryd lub finasteryd) [38], [39].

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Głównym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej był brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników zidentyfikowanych badań, szczególnie tych o najwyższej wiarygodności, ze względu na różnorodną metodykę badań, odmienny okres leczenia i obserwacji i brak podobnie definiowanych punktów końcowych które można by zagregować. Rozbieżności w analizowanych punktach końcowych, wykorzystanie odmiennych skal i różny sposób raportowania wyników, jak również różnice w okresie leczenia i obserwacji utrudniają również interpretację wyników uzyskanych w badaniach randomizowanych.

**Podsumowując, większość wyników pierwotnych badań oceniających skuteczność kliniczną, poparta wynikami badań oceniających skuteczność praktyczną i wynikiem zidentyfikowanej meta-analizy sieciowej, wskazuje na znamienne przewagę dutasterydu (stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z tamsulozyną) nad finasterydem, w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu lub konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego podczas terapii dutasterydem względem finasterydu, wykazane w większości badań o dłuższych okresach obserwacji, jest ważnym punktem końcowym dla pacjentów i dodatkowo pozwala zmniejszyć koszty leczenia chorych z BPH. Profil bezpieczeństwa obydwu terapii jest porównywalny, podczas leczenia dutasterydem występują najczęściej zaburzenia funkcji seksualnych. Terapia dutasterydem jest skuteczna i bezpieczna w długim okresie leczenia (do 4 lat), a skuteczność analizowanego leku została również potwierdzona u pacjentów ze starszej grupy wiekowej (≥65 r. ż.).**

## 10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze poniższe ograniczenia, które zidentyfikowano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Najważniejsze ograniczenia analizy, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków to:

- brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano dutasteryd z komparatorem (finasterydem), ze względu na różnorodną metodykę badań, odmienny okres leczenia i obserwacji, brak podobnie definiowanych punktów końcowych, które można by zagregować oraz brak podania liczebności pacjentów włączonych do poszczególnych grup w badaniu Ravish i wsp. 2007 [4],
- brak podania wartości zmiany poszczególnych punktów końcowych względem wartości początkowej – w niektórych badaniach podawano wartość parametrów przed i po leczeniu, nie podając liczby chorych, u których dokonywano oceny po leczeniu (w większości badań utracono część chorych, co uniemożliwiało obliczenie wartości zmian będących wynikiem terapii),
- w niewielu badaniach raportowano punkt końcowy, którym było ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu oraz konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z powodu BPH,
- brak oceny profilu bezpieczeństwa w części badań, lub podanie informacji o działaniach niepożądanych jedynie pokrótce, w formie opisowej.

Ograniczenia poszczególnych badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej:

*badania o najwyższej wiarygodności uwzględnione w ocenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa:*

- badanie o akronimie EPICS [1]-[3] - brak podania metody randomizacji i zaślepienia, brak definicji populacji, w której oceniano skuteczność,
- badanie Ravish i wsp. 2007 [4] – populacja obejmowała chorych z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym, podane kryteria spełniały definicję BPH; w badaniu nie podano liczebności grup, charakterystyki wyjściowej pacjentów, metody randomizacji i zaślepienia, podejścia do testowanej hipotezy oraz populacji, w jakiej oceniano efektywność terapii, krótki okres leczenia – 12 tygodni, wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego,
- badanie o akronimie ARIA2001 [5] - badanie II fazy mające na celu ocenę zależności efektów leku od zastosowanej dawki, brak oceny istotnych punktów końcowych, brak definicji populacji, w

której oceniano skuteczność, brak podania metody randomizacji, umiarkowana liczebność grupy, brak podania podejścia do testowanej hipotezy,

- badanie Mohanty i wsp. 2006 [7] - brak podania metody randomizacji, badanie otwarte, średnio liczebne, jednośrodkowe, brak podania podejścia do testowanej hipotezy, finasteryd stosowano w kombinacji z tamsulozyną - w ChPL Finasteryd TEVA® nie zdefiniowano czy lek należy podawać z tamsulozyną,
- badanie Li i wsp. 2013 [6] – badanie opublikowane w języku chińskim, w niniejszej analizie oparto się jedynie na anglojęzycznym abstrakcie zgodnie z założonymi kryteriami włączania badań, w abstrakcie nie podano opisu pełnej metodyki badania, zastosowanej dawki finasterydu jak również informacji na korzyść której z grup wykazano istotne statystycznie różnice w niektórych z analizowanych punktów końcowych, niewielka liczebność grupy, badanie przeprowadzone w populacji chińskiej,

*badania o niższej wiarygodności uwzględnione w ocenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa:*

- badanie Jeong i wsp. 2009 [8] – badanie RCT przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym w Korei Południowej, prawdopodobnie bez zamaskowania próby, nie podano podejścia do testowanej hipotezy (*superiority* lub *non-inferiority*), średnia liczebność grupy; badanie miało na celu ocenę wpływu przerwania leczenia 5-ARI po roku stosowania w kombinacji z  $\alpha$ -blokerem, ponieważ w badaniu zastosowano schemat dawkowania nie w pełni zgodny z zalecanym (tamsulozyna w dawce niższej od zalecanej lub alfuzosyna podawane wraz z dutasterydem), badanie pomimo zastosowania randomizacji uwzględniono w ramach badań o niższej wiarygodności,
- badanie Hagerty i wsp. 2004 [9] – ocena tylko jednego punktu końcowego, abstrakt, krótki okres leczenia i obserwacji, badanie opisane jedynie w postaci abstraktu,
- badanie Shigehara i wsp. 2016 [23] - umiarkowana liczebność grupy, analiza wyników w podgrupach wyodrębnionych na podstawie stopnia redukcji objętości gruczołu krokowego podczas leczenia, brak podania sumarycznych wyników dla całej analizowanej populacji, badanie przeprowadzone w Japonii, brak oceny bezpieczeństwa,
- badanie Maeda i wsp. 2018 [24] – jednośrodkowe, krótki okres leczenia i obserwacji, badanie przeprowadzone w Japonii, brak oceny bezpieczeństwa,
- badanie Na i wsp. 2012 [25]-[26] - badanie zaprojektowane jako RCT kontrolowane placebo - z tego powodu analizowano wyłącznie wyniki przedłużonej fazy otwartej o niższej wiarygodności w której wszyscy chorzy otrzymywali dutasteryd, badanie przeprowadzone w Chinach,
- badanie De Nunzio i wsp. 2017 [27] - niewielka liczebność grupy, nie podano w jakiej populacji oceniano skuteczność leczenia, brak analizy bezpieczeństwa,
- badanie Kim i wsp. 2012 [28] - nie podano schematu dawkowania leku, w badaniu oceniano niewielką liczbę punktów końcowych, a jego głównym celem była ocena wskaźnika długości

- palców jako czynnika predykcyjnego odpowiedzi na leczenie dutasterydem, nie podano w jakiej populacji oceniano skuteczność, brak analizy bezpieczeństwa, badanie przeprowadzone w Korei,
- badanie Kaplan i wsp. 2012 [10] - retrospektywne, jednośrodkowe, część wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa podana w referencji niezgodna w tabeli z opisem w tekście,
  - badanie Kuiper i wsp. 2016 [11] - niewielka liczba analizowanych punktów końcowych, dane zbierane retrospektywnie z bazy danych ang. *PHARMO Database Network in the Netherlands*, nie podano szczegółowych danych dotyczących okresu leczenia i obserwacji, brak podania schematu dawkowania, brak oceny bezpieczeństwa,
  - w badaniach: Issa i wsp. 2007 [12], Naslund i wsp. 2007 [13], Cindolo i wsp. 2013 [14], Cindolo i wsp. 2013 [15], DerSarkissian i wsp. 2016 [16], Fenter i wsp. 2008 [19], Issa i wsp. 2008 [20], dane zbierane były retrospektywnie z baz danych, w badaniach dutasteryd stosowano wraz z  $\alpha$ -blokerami (głównym  $\alpha$ -blokerem była tamsulozyna, ale stosowano też inne  $\alpha$ -blokery) i nie oceniano profilu bezpieczeństwa stosowanych terapii,
  - w badaniach: Issa i wsp. 2007 [12], Naslund i wsp. 2007 [13], Fenter i wsp. 2008 [19] nie podano rodzaju stosowanych  $\alpha$ -blokerów,
  - w badaniach: Naslund i wsp. 2007 [13], Cindolo i wsp. 2013 [14], [15], DerSarkissian i wsp. 2016 [16], Issa i wsp. 2008 [20] nie podano dawek stosowanych leków,
  - w badaniach: Naslund i wsp. 2007 [13] i Issa i wsp. 2008 [20] oceniano tylko 1 punkt końcowy - prawdopodobieństwo zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem,
  - badania Choi i wsp. 2010 [17] i Choi i wsp. 2012 [18] były badaniami retrospektywnymi przeprowadzonymi w Korei Południowej, dutasteryd stosowano w skojarzeniu z alfuzosyną [17] lub alfuzosyną/tamsulozyną [18]; w badaniu [18] nie podano dawkowania dutasterydu/finasterydu, w badaniu Choi i wsp. 2010 [17] nie oceniano profilu bezpieczeństwa terapii.

## 11. WNIOSKI KOŃCOWE

1. Wyniki badań RCT nie są jednoznaczne, ale wskazują na istotną statystycznie przewagę dutasterydu nad finasterydem (stosowanymi w monoterapii lub skojarzeniu z tamsulozyną) w zakresie redukcji objawów ze strony dolnych dróg moczowych oraz zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego względem wartości wyjściowych. Pozostałe analizowane parametry nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.
2. Okres obserwacji w badaniach RCT był zbyt krótki (3-12 miesięcy) by porównać ryzyko wystąpienia epizodów ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z powodu BPH pomiędzy analizowanymi grupami.
3. Profil bezpieczeństwa dutasterydu i finasterydu w analizowanych badaniach RCT był porównywalny.



4. Wyniki większości badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, w których inhibitory 5- $\alpha$ -reduktazy stosowano w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem przez okres od 12 miesięcy do 5 lat, wskazują na przewagę dutasterydu nad finasterydem w zakresie redukcji nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych jak również ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu (AUR), redukcji częstości hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego) jak również zabiegów chirurgicznych z powodu BPH i możliwości zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej (inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy +  $\alpha$ -bloker). Wyniki te sugerują, że do wykazania różnic pomiędzy analizowanymi lekami i ich wpływu na niektóre istotne kliniczne punkty końcowe wymagany jest dłuższy okres leczenia i obserwacji.
5. Znamienne względem finasterydu zmniejszenie ryzyka AUR, zabiegów chirurgicznych z powodu BPH i możliwości zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej dutasteryd +  $\alpha$ -bloker wykazano również w grupie pacjentów w wieku  $\geq 65$ . r. ż., co potwierdza skuteczność leczenia dutasterydem w populacji starszych pacjentów.
6. Badania jednoramienne potwierdzają wysoką skuteczność leczenia pacjentów z BPH dutasterydem w monoterapii lub terapii skojarzonej z tamsulozyną mierzoną m. in. zmniejszeniem objętości gruczołu krokowego, redukcją nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych, zmniejszeniem dolegliwości pacjenta związanych z chorobą, poprawą jakości życia, przy równoczesnym zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii. Zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych raportowane w badaniach było nie tylko istotne statystycznie względem wartości początkowych ale również istotne klinicznie (poprawa o co najmniej 3-4 punkty w skali AUA-SI lub IPSS).
7. Profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji był korzystny, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem należały zaburzenia funkcji seksualnych takie jak: zaburzenia erekcji i ejakulacji oraz spadek libido i zaburzenia ze strony piersi. Dutasteryd charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa również w długim okresie stosowania (do 4 lat).
8. Zidentyfikowana meta-analiza sieciowa wskazuje na przewagę dutasterydu nad finasterydem w zakresie redukcji nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS. Pozostałe meta-analizy potwierdzają skuteczność dutasterydu w zmniejszeniu nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych i poprawie maksymalnego przepływu cewkowego, redukcji całkowitej objętości gruczołu krokowego, zmniejszeniu ryzyka wystąpienia epizodów ostrego zatrzymania moczu i zabiegów chirurgicznych w analizowanej populacji, przy jednoczesnym ryzyku wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych podczas terapii.

## 12. BIBLIOGRAFIA

### A. Randomizowane badania kliniczne

#### Dutasteryd w monoterapii vs finasteryd

- [1] Nickel JC, Gillig P, Tammela TL i wsp. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU International*. 2011 Aug; 108(3): 388-394.
- [2] Gillig P, Jacobi G, Tammela TL i wsp. Efficacy of dutasteride and finasteride for the treatment of benign prostate hyperplasia: results of the 1-year Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int*. 2005; 95: 1–38; abstract U051.
- [3] [https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/search/?search\\_terms=EPICS](https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/search/?search_terms=EPICS), wrzesień 2017.
- [4] Ravish IR, Nerli RB, Amarked SS. Finasteride to Evaluate the Efficacy of Dutasteride in the Management of Patients with Lower Urinary Tract Symptoms and Enlarged Prostate. *Archives of Andrology*. 2007 Jan-Feb; 53(1):17–20.
- [5] Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR i wsp. Marked Suppression of Dihydrotestosterone in Men with Benign Prostatic Hyperplasia by Dutasteride, a Dual 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89(5):2179–2184.
- [6] Li Y, Wang J. Clinical efficacy and safety analysis of Dutasteride in treatment of benign prostatic hyperplasia. *Chinese Journal of Andrology*, 2013, 27(7):49-51. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2294.2013.02911.x>, wrzesień 2017.

#### Dutasteryd w duoterapii z tamsulozyną vs finasteryd

- [7] Mohanty NK, Singh UP, Sharma NK i wsp. A comparative study of fixed dose of Tamsulosin with finasteride vs Tamsulosin with dutasteride in the management of benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol* 2006;22:130-134. <http://www.indianjurol.com/article.asp?issn=0970-1591;year=2006;volume=22;issue=2;spage=130;epage=134;aulast=Mohanty>, wrzesień 2017.

### B. Badania o niższej wiarygodności

#### Badanie randomizowane - dutasteryd vs finasteryd (interwencja wnioskowana nie w pełni zgodna z zalecaną w ChPL Adadut®)

- [8] Jeong YB, Kwon KS, Kim SD i wsp. Effect of discontinuation of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors on prostate volume and symptoms in men with BPH: a prospective study. *Urology*. 2009 Apr;73(4):802-806.

#### Badania nierandomizowane prospektywne lub retrospektywne, dutasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem vs finasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem

- [9] Hagerty JA, Ginsberg PC, Metro MJ i wsp. A prospective, comparative study of the onset of symptomatic benefit of dutasteride versus finasteride in men with benign prostatic hyperplasia in clinical practice. *J Urol*. 2004; 171:356/*Eur Urol Suppl*. 2004; 3:88.
- [10] Kaplan SA, Chung DE, Lee RK i wsp. A 5-year retrospective analysis of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract*. 2012 Nov; 66(11):1052–1055.
- [11] Kuiper JG, Bezemer ID, Driessen MT i wsp. Rates of prostate surgery and acute urinary retention for benign prostatic hyperplasia in men treated with dutasteride or finasteride. *BMC Urology*. 2016; 16(1):53.
- [12] Issa MM, Runken MC, Grogg AL i wsp. A Large Retrospective Analysis of Acute Urinary Retention and Prostate-related Surgery in BPH Patients Treated with 5- $\alpha$  Reductase Inhibitors: Dutasteride Versus Finasteride. *Am J Manag Care*. 2007 Feb;13(Suppl 1):S10-S16.
- [13] Naslund M, Black L, Eaddy M i wsp. Differences in alpha blocker usage among enlarged prostate patients receiving combination therapy with 5 ARIs. *Am J Manag Care*. 2007. Feb;13 Suppl 1:S17-22.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [14] Cindolo L, Fanizza C, Romero M i wsp. The effects of dutasteride and finasteride on BPH-related hospitalization, surgery and prostate cancer diagnosis: a record-linkage analysis. *World J Urol.* 2013 Jun;31(3):665-671.
- [15] Cindolo L, Berardinelli F, Fanizza C i wsp. Clinical effects and economical impact of dutasteride and finasteride therapy in Italian men with LUTS. *Arch Ital Urol Androl.* 2013 Dec 31;85(4):200-206.
- [16] DerSarkissian M, Xiao Y, Duh MS i wsp. Comparing Clinical and Economic Outcomes Associated with Early Initiation of Combination Therapy of an Alpha Blocker and Dutasteride or Finasteride in Men with Benign Prostatic Hyperplasia in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016 Oct;22(10):1204-14.
- [17] Choi YH, Cho SY, Cho IR. The Different Reduction Rate of Prostate-Specific Antigen in Dutasteride and Finasteride. *Korean J Urol* 2010;51:704-708.
- [18] Choi H, Chang YS, Byung HP. Comparison of Clinical Efficacy of Finasteride and Dutasteride as 5-alpha Reductase Inhibitor. *Korean J Androl.* 2012; 30 (1): 45-51.
- [19] Fenter TC, Davis EA, Shah MB i wsp. Dutasteride vs finasteride: assessment of differences in acute urinary retention rates and surgical risk outcomes in an elderly population aged > or =65 years. *Am J Manag Care.* 2008 May;14(5 Suppl 2):S154-159.
- [20] Issa MM, Lin PJ, Eaddy MT i wsp. Comparative analysis of alpha-blocker utilization in combination with 5-alpha reductase inhibitors for enlarged prostate in a managed care setting among Medicare-aged men. *Am J Manag Care.* 2008 May;14(5 Suppl 2):S160-166.

#### **Badania nierandomizowane prospektywne, dutasteryd w monoterapii**

- [21] Desgrandchamps F, Droupy S, Irani J i wsp. Effect of dutasteride on the symptoms of benign prostatic hyperplasia, and patient quality of life and discomfort, in clinical practice. *BJU Int.* 2006 Jul;98(1):83-88.
- [22] Matsukawa Y1, Gotoh M, Kato M i wsp. Effects of dutasteride on storage and voiding symptoms in male patients with lower urinary tract symptoms as a result of benign prostatic obstruction: the 1-year outcomes from a prospective urodynamic study. *Int J Urol.* 2014 Aug;21(8):826-830.
- [23] Shigehara K, Miyagi T, Nakashima T i wsp. Effects of dutasteride on lower urinary tract symptoms: a prospective analysis based on changes in testosterone/dihydrotestosterone levels and total prostatic volume reduction. *Aging Male.* 2016 Jun;19(2):128-133.
- [24] Maeda T, Kikuchi E, Hasegawa M i wsp. Influence of dutasteride treatment on serum hormone levels and aging male symptoms in patients with benign prostatic enlargement. *Int J Urol.* 2018 Jan;25(1):70-74.
- [25] Na Y, Ye Z, Zhang S, Chinese Dutasteride Phase III Trial (ARIA108898) Study Group. Efficacy and safety of dutasteride in Chinese adults with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an open-label extension. *Clin Drug Investig.* 2012 Jan 1;32(1):29-39.
- [26] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00527605?term=NCT00527605&rank=1>, wrzesień 2017.

#### **Badania nierandomizowane prospektywne, dutasteryd w duoterapii z tamsulozyną**

- [27] De Nunzio C, Brassetti A, Proietti F i wsp. Dutasteride add-on therapy reduces detrusor mass in patients with benign prostatic enlargement not satisfied with alpha-adrenergic antagonist monotherapy: A single center prospective study. [Article in Press] *Neurourology and Urodynamics.* 2017; 9999:1-5.
- [28] Kim TB, Oh JK, Kim KH i wsp. Dutasteride, who is it more effective for? Second to fourth digit ratio and the relationship with prostate volume reduction by dutasteride treatment. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt C):E857-863.

#### **Opis przypadku**

- [29] Chen YH, Lin PY, Cheng YS i wsp. Post-coital gross hematuria: an unusual presentation of benign prostatic hyperplasia. *Asian J Androl.* 2007 Nov;9(6):856-858.

#### **C. Badania nieopublikowane**

- [30] [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01673490?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=6&submit\\_fld\\_opt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01673490?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=6&submit_fld_opt=), wrzesień 2017.
- [31] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00701779?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+H>

- yperplasia&rank=7&submit\_fld\_opt=, wrzesień 2017.
- [32] [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01299571?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=18&submit\\_fld\\_opt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01299571?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=18&submit_fld_opt=), wrzesień 2017.
- [33] [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00316732?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=10&submit\\_fld\\_opt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00316732?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=10&submit_fld_opt=), wrzesień 2017.
- [34] [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593593?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=13&submit\\_fld\\_opt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593593?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=13&submit_fld_opt=), wrzesień 2017.
- [35] [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00827814?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=20&submit\\_fld\\_opt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00827814?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=20&submit_fld_opt=), wrzesień 2017.
- [36] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01376284?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=23>, wrzesień 2017.
- [37] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00382356?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=56>, wrzesień 2017.

#### **D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa**

##### **EMA/ FDA/ Health Canada/ Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb**

- [38] Charakterystyka Produktu Leczniczego Adadut®.
- [39] <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm258314.htm>, wrzesień 2017.
- [40] Food and Drug Administration; Adadut® (dutasteride)soft gelatin capsules. Revised: 06/2012.
- [41] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v22n3-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n3-eng.php), wrzesień 2017.
- [42] <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=G04CB02&drug=AVODART+%28DUTASTERIDE%29>, wrzesień 2017.

##### **Badania pierwotne**

- [43] Hagberg KW, Divan HA, Persson R i wsp. Risk of erectile dysfunction associated with use of 5- $\alpha$  reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia or alopecia: population based studies using the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ*. 2016 Sep 22;354:i4823.
- [44] Hagberg K, Divan H, Persson R i wsp. 5-Alpha reductase inhibitors for treatment of benign prostatic hyperplasia does not increase the risk of erectile dysfunction. *Journal of Urology*. 2017; 197(4) Supplement 1 (e106-e107).
- [45] Hagberg KW, Divan HA, Persson R i wsp. Risk of erectile dysfunction associated with use of 5-alpha reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia or alopecia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016; 25 Supplement 3(464-465).

##### **Analizy zbiorcze wyników badań pierwotnych**

- [46] Debruyne F, Barkin J, van Erps P i wsp. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2004; 46(4):488-494.
- [47] Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S i wsp. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int*. 2005 Sep;96(4):572-577.
- [48] Schulman C, Pommerville P, Hofner K i wsp. Long-term therapy with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride is well tolerated in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2006; 97(1):73-79.

##### **Opracowania wtórne**

- [49] Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2003 Jul;44(1):82-88.
- [50] Loke YK, Ho R, Smith M i wsp. Systematic review evaluating cardiovascular events of the 5-alpha reductase inhibitor - Dutasteride. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Oct;38(5):405-415.
- [51] Favilla V, Russo GI, Privitera S i wsp. Impact of combination therapy 5-alpha reductase inhibitors (5-ARI) plus alpha-blockers (AB) on erectile dysfunction and decrease of libido in patients with LUTS/BPH: a systematic review with meta-analysis. *Aging Male*. 2016; 19(3):175-181.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [52] Corona G, Tirabassi G, Santi D i wsp. Sexual dysfunction in subjects treated with inhibitors of 5 $\alpha$ -reductase for benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review and meta-analysis. *Andrology*. 2017 Jul;5(4):671-678.
- [53] Liu L, Zhao S, Li F i wsp. Effect of 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors on Sexual Function: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials *Journal of Sexual Medicine*. 2016;13(9):1297-1310.
- [54] Gur S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Effects of 5-alpha reductase inhibitors on erectile function, sexual desire and ejaculation. *Expert Opin Drug Saf*. 2013 Jan;12(1):81-90.

## **E. Opracowania (badania) wtórne**

### **Meta-analizy sieciowe**

- [55] Yin T, Qiao Z, Li Y i wsp. Comparisons of the Efficacy and Safety of Finasteride and Dutasteride for Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-Analysis. [Article in Press] *American Journal of Therapeutics*. 2015.
- [56] Yuan JQ, Mao C, Wong SY i wsp. Comparative Effectiveness and Safety of Monodrug Therapies for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul;94(27):e974.

### **Przeglądy systematyczne z meta-analizą**

- [57] Conte T, Truzzi JC, Tannus G i wsp. Systematic review comparing the efficacy of the 5-alpha reductase inhibitors (5-ARIs) dutasteride and finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Value in Health*. 2012;15(4): A192.
- [58] Park T, Choi JY. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2014;32(4):1093-1105.
- [59] Park T, Shamliyan TA. Dutasteride for benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Value in Health*. 2011;14(3):A74.
- [60] Wu XJ, Zhi Y, Zheng J i wsp. Dutasteride on benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis on randomized clinical trials in 6460 patients. *Urology*. 2014 Mar;83(3):539-543.

### **Przeglądy systematyczne**

- [61] Thomson A. Dutasteride: an evidence based review of its clinical impact in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Core Evidence*. 2005;1:143–156.
- [62] Wu C, Kapoor A. Dutasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jul;14(10):1399-1408.
- [63] Dolder CR. Dutasteride: a dual 5-alpha reductase inhibitor for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Ann Pharmacother*. 2006 Apr;40(4):658-665.
- [64] Keating GM. Dutasteride/tamsulosin: in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging*. 2012 May 1;29(5):405-419.
- [65] CADTH. Rapid Response Report: Summary of Abstracts. Dutasteride and Finasteride for Men with Benign Prostatic Hyperplasia: Comparative Clinical Effectiveness and Safety. March 2014.

## **F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej**

### **Badania wtórne, niesystematyczne**

- [66] No Authors listed. Dutasteride: A guide to its use as monotherapy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs and Therapy Perspectives*. 2008; 24(7):5-9.
- [67] Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Dutasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 2003.
- [68] Keam SJ, Scott LJ. Dutasteride: A review of its use in the management of prostate disorders. *Drugs*. 2008; 68(4):463-485.
- [69] Nickel JC. Comparison of clinical trials with finasteride and dutasteride. *Rev Urol*. 2004; 6 (Suppl. 9): S31–39.
- [70] Slater S, Dumas C, Bublely G. Dutasteride for the treatment of prostate-related conditions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Mar;11(2):325-330.

- [71] Djavan B, Handl MJ, Dianat S. Combined medical treatment using dutasteride and tamsulosin for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Oct;11(15):2535-2547.
- [72] Miller J, Tarter TH. Update on the use of dutasteride in the management of benign prostatic hypertrophy. *Clin Interv Aging*. 2007;2(1):99-104.
- [73] Miller J, Tarter TH. Combination therapy with dutasteride and tamsulosin for the treatment of symptomatic enlarged prostate. *Clin Interv Aging*. 2009;4:251-258.
- [74] Chughtai B, Elterman DS, Lee R i wsp. Experience with the combination of dutasteride and tamsulosin in the long-term management of benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol*. 2012; 4(5) 267–272.
- [75] Garattini S, Bertele V. Dutasteride and prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):794; author reply 794-796.
- [76] Evans H, Goa K. Dutasteride. *Drugs Aging*. 2003; 20(12): 905-916.
- [77] Ismail M, Hashim H. Dutasteride/tamsulosin fixed-dose combination for the treatment of benign prostatic enlargement. *Drugs of Today*. 2012; 48(1): 17-24.
- [78] Rabasseda X. Dutasteride: a potent dual inhibitor of 5-alpha-reductase for benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today (Barc)*. 2004 Aug;40(8):649-661.
- [79] [No authors listed] Dutasteride (Adadut) with tamsulosin (Flomax) for benign prostatic hyperplasia. *Med Lett Drugs Ther*. 2008 Oct 6;50(1296):79-80.
- [80] Brown CT, Nuttall MC. Dutasteride: a new 5-alpha reductase inhibitor for men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract*. 2003 Oct;57(8):705-709.
- [81] [No authors listed] Dutasteride (Adadut) for benign prostatic hyperplasia. *Med Lett Drugs Ther*. 2002 Dec 23;44(1146):109-110.
- [82] Traish AM, Hassani J, Guay AT i wsp. Adverse side effects of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med*. 2011 Mar;8(3):872-884.
- [83] Traish AM, Melcangi RC, Bortolato M i wsp. Adverse effects of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: What do we know, don't know, and need to know? *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Sep;16(3):177-198.

**Przegląd systematyczny w którym nie raportowano/nie wyodrębniono wyników dla interwencji wnioskowanej i komparatora uwzględnionych w analizie klinicznej**

- [84] Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A i wsp. 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):1554-1566.
- [85] García-Perdomo HA, Lopez HE, Dahm P. 5-alpha reductase inhibitors for male lower urinary tract symptoms: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Journal of Urology*. 2017; 197(4) Supplement 1 (e106).

**Protokół badania – brak wyników**

- [86] García-Perdomo HA, Lopez HE, Tacklind J. 5-alpha-reductase inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD011928.

**Badania jednoramienne (bez grupy kontrolnej), w których dutasteryd podawano w kombinacji z innym niż tamsulozyną lekiem**

- [87] Hagiwara K, Koie T, Iwamura H i wsp. Efficacy and Safety of Silodosin and Dutasteride Combination Therapy in Acute Urinary Retention due to Benign Prostatic Hyperplasia: A Single-Arm Prospective Study. *Biomed Res Int*. 2016;2016: 4975851.
- [88] Lin VC, Liao CH, Wang CC i wsp. 5 $\alpha$ -Reductase inhibitor is less effective in men with small prostate volume and low serum prostatic specific antigen level. *J Formos Med Assoc*. 2015 Sep;114(9):865-871.

**Badania pierwotne jednoramienne (bez grupy kontrolnej) lub analizy zbiorcze, w których dutasteryd podawano w kombinacji z różnymi  $\alpha$ -blokerami, brak wyodrębnienia wyników dla monoterapii dutasterydem lub duoterapii z tamsulozyną**

- [89] Wada N, Matsumoto S, Kita M i wsp. Improvement of Overactive Bladder Symptoms and Bladder Ischemia with Dutasteride in Patients with Benign Prostatic Enlargement. *Low Urin Tract Symptoms*. 2015 Jan;7(1):37-41.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [90] Wada N, Hashizume K, Matsumoto S i wsp. Dutasteride improves bone mineral density in male patients with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement: a preliminary study. *Aging Male*. 2016;19(1):12-14.
- [91] [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01351987?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=11&submit\\_fld\\_opt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01351987?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=11&submit_fld_opt=), wrzesień 2017.
- [92] [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00680680?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=17&submit\\_fld\\_opt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00680680?term=%28Dutasteride+OR+Adadut%29+AND+Benign+Prostatic+Hyperplasia&rank=17&submit_fld_opt=), wrzesień 2017.
- [93] Araki K, Naya Y, Inahara M i wsp. Early effect of dutasteride added to alpha-1 blocker therapy for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 2014 Aug;21(8):815-819.

#### **Schemat dawkowania interwencji wnioskowanej niezgodny z zalecanym w ChPL**

- [94] Sciarra A, Saliccia S, Nesi G i wsp. Comparative Effect of Finasteride and Dutasteride on Chromogranin A Levels. *Anticancer Research*. 2010 Nov; 30(11):4737-4742.

#### **Badanie pierwotne, uwzględniające w większości zdrowych ochotników**

- [95] Upreti R, Hughes KA, Livingstone DE i wsp. 5 $\alpha$ -reductase type 1 modulates insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;99(8):E1397-1406.
- [96] Upreti R, Hughes KA, Gray CD i wsp. Inhibition of 5 $\alpha$ -reductase type 1 with dutasteride in men increases body fat and impairs insulin sensitivity. *Internal Medicine Journal*. 2014(44): Supplement 3 (20).

#### **Brak wyodrębnienia wyników dla interwencji wnioskowanej**

- [97] Alcaraz A, Carballido-Rodríguez J, Unda-Urzaiz M i wsp. Quality of life in patients with lower urinary tract symptoms associated with BPH: change over time in real-life practice according to treatment--the QUALIPROST study. *Int Urol Nephrol*. 2016 May;48(5):645-656.
- [98] Shelton PQ, Ivanowicz AN, Wakeman CM i wsp. Active surveillance of very-low-risk prostate cancer in the setting of active treatment of benign prostatic hyperplasia with 5 $\alpha$ -reductase inhibitors. *Urology*. 2013 May;81(5):979-984.
- [99] van Gils MP, Hessels D, Peelen WP i wsp. Preliminary evaluation of the effect of dutasteride on PCA3 in post-DRE urine sediments: a randomized, open-label, parallel-group pilot study. *Prostate*. 2009 Nov 1;69(15):1624-1634.
- [100] Oelke M, Roehrborn CG, D'Ancona C i wsp. Impact of dutasteride on nocturia in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): a pooled analysis of three phase III studies. *World J Urol*. 2014 Oct;32(5):1141-1147.
- [101] Rittmaster R, Hahn RG, Ray P i wsp. Effect of dutasteride on intraprostatic androgen levels in men with benign prostatic hyperplasia or prostate cancer. *Urology*. 2008 Oct;72(4):808-812.
- [102] O'Leary MP, Roehrborn CG, Black L. Dutasteride significantly improves quality of life measures in patients with enlarged prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11(2):129-133.
- [103] Roehrborn CG, Ray P. Efficacy and tolerability of the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, dutasteride, in the treatment of benign prostatic hyperplasia in African-American men. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(4):432-438.
- [104] Gittelman M, Ramsdell J, Young J i wsp. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):1045-1050.

#### **Komparator niezgodny z założonym w analizie klinicznej**

- [105] Hong SK, Min GE, Ha SB i wsp. Effect of the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, dutasteride, on serum testosterone and body mass index in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2010; 105(7):970-974.
- [106] Marberger M, Roehrborn CG, Marks LS i wsp. Relationship among serum testosterone, sexual function, and response to treatment in men receiving dutasteride for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1323-8. Epub 2006 Jan 24.
- [107] Joo KJ, Sung WS, Park SH i wsp. Comparison of alpha blocker monotherapy and alpha-blocker plus 5 $\alpha$ -reductase inhibitor combination therapy based on prostate volume for treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Int Med Res*. 2012; 40(3):899-908.
- [108] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J i wsp. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the

- CombAT study. *J Urol*. 2008; 179(2):616–621.
- [109] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J i wsp. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. 2010; *Eur Urol* 57(1):123–131.
- [110] Lee JY, Kang DH, Park SY i wsp. Effect of Discontinuation of Tamsulosin in Korean Men with Benign Prostatic Hyperplasia Taking Tamsulosin and Dutasteride: An Open-Label, Prospective, Randomized Pilot Study. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*; 2012 4(1): 35-40.
- [111] Shibata Y, Arai S, Miyazawa Y i wsp. Effects of Steroidal Antiandrogen or 5-alpha-reductase Inhibitor on Prostate Tissue Hormone Content. *Prostate*. 2017 May;77(6):672-680.
- [112] Qian X, Yu G, Qian Y i wsp. Efficacy of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for patients with large benign prostatic hyperplasia (>80 mL) after transurethral resection of the prostate. *Aging Male*. 2015;18(4):238-243.
- [113] Chung B-H, Roehrborn CG, Montorsi TH i wsp. Efficacy and safety of dutasteride, tamsulosin and their combination in a subpopulation of the CombAT study: 2- year results in Asian men with moderate-to-severe BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12:152–159.

#### **Brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych**

- [114] Ene CV, Nicolae I, Ene CD i wsp. The oxidants/antioxidants balance in patients with benign prostatic hyperplasia before and after the treatment with dutasteride. *European Urology, Supplements*. 2017; 16(3): e180.

#### **Nieadekwatna populacja i/lub interwencja**

- [115] Yoshida T, Kinoshita H, Nakamoto T i wsp. Conservative Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia in Patients With Bladder Stones. *Urology*. 2015 Sep;86(3):450-453.
- [116] Kiguradze T, Temps WH, Yarnold PR i wsp. Persistent erectile dysfunction in men exposed to the 5 $\alpha$ -reductase inhibitors, finasteride, or dutasteride. *Peerj*. 2017(3) (brak podania numerów stron).

#### **Brak dostępu do pełnego tekstu**

- [117] Pirozzi L, Sountoulides P, Castellan P i wsp. Current Pharmacological Treatment for Male LUTS due to BPH: Dutasteride or Finasteride? *Curr Drug Targets*. 2015;16(11):1165-1171.

#### **G. Publikacje wykorzystane w części opisowej**

- [118] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl), wrzesień 2017.
- [119] Wytyczne Cochrane Collaboration, [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org), wrzesień 2017.
- [120] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, wrzesień 2017.
- [121] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [122] Higgins JPT, Green S. [red]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Wiley 2011.
- [123] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>, wrzesień 2017.
- [124] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 1013.
- [125] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7: 10.
- [126] Biondi-Zoccai G., ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer 2016.
- [127] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Adadut® opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp.k.
- [128] [https://www.parp.gov.pl/images/PARP\\_publications/pdf/6873.pdf](https://www.parp.gov.pl/images/PARP_publications/pdf/6873.pdf), wrzesień 2017.
- [129] Charakterystyka Produktu Leczniczego Finasteryd TEVA®.



- [130] Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Aktualne (2003) wytyczne American Urological Association. <http://www.mp.pl/artykuly/16367,roznawanie-i-leczenie-lagodnego-rozrostu-gruczolu-krokowegoaktualne-2003-wytyczne-american-urological-association.>, wrzesień 2017.
- [131] Analiza weryfikacyjna AOTMiT dla produktu Duodart (dutasteryd+tamsulozyna). Nr: AOTM-DS-4350-4/2013.
- [132] Dutkiewicz SA. Współczesne metody leczenia farmakologicznego w urologii. Część II – znaczenie farmakoterapii chorych na łagodny rozrost stercza BPH/LUTS. *Lek w Polsce*. 2015; 25(8):62-9.
- [133] Guidelines on the treatment of non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology, 2016. <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>, wrzesień 2017.
- [134] Verhamme KMC, Dieleman JP, Bleumink GS i wsp. Incidence and Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in Primary Care – The Triumph Project. *European Urology*. 2002; 42:323-8.
- [135] Finnish Medical Society Duodecim. Benign prostatic hyperplasia. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. 2008, Spe 27.
- [136] Juliao AA, Plata M, Kazzazi A i wsp. American Urological Association and European Association of Urology guidelines in the management of benign prostatic hypertrophy: revised. *Curr Opin Urol*. 2012, 22:34-39.
- [137] Sahabudeen WH. BAUS Medical Student Essay Competition: Medical Management of Symptomatic Benign Prostatic Enlargement. *Br J Med Surg Urol*. 2012, 5, 297-301.
- [138] Nickel J. CUA Guideline 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J*. 2010;4(5):310-316.
- [139] Haute Autorite de Sante. Diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. March 2003. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prostatic\\_hyperplasia.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prostatic_hyperplasia.pdf), wrzesień 2017.
- [140] Lower urinary tract symptoms in men: management. NICE, 23 May 2010, updated June 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97>, wrzesień 2017.
- [141] Spatafora S, Conti G, Perachino Massimo i wsp. Evidence-based guidelines for the treatment of lower urinary tract symptoms related to uncomplicated benign prostatic hyperplasia in Italy: updated summary. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(7):1715-1732.
- [142] Misterek B, Wolski Z. Finasteryd i dutasteryd w leczeniu przeszkody podstępcherzowej chorych z łagodnym rozrostem stercza. *Przegląd Urologiczny*. 2011; 1(65), <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artikul.php?2063>, wrzesień 2017.
- [143] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM i wsp. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2387–2398.
- [144] Black L, Naslund MJ, Gilbert TD Jr i wsp. An examination of treatment patterns and costs of care among patients with benign prostatic hyperplasia. *Am J Manag Care*. 2006;12(4 suppl):S99-S110.
- [145] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536866>, wrzesień 2017.
- [146] <http://www.urospec.com/uro/Forms/ipss.pdf>, wrzesień 2017.
- [147] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429506007400>, wrzesień 2017.
- [148] Moore C, Huebler D, Zimmermann T i wsp. The aging males' symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur. Urol*. 2004; 46: 80–87.

## 13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania dutasterydu (produkt leczniczy Adadut®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).	28
Tabela 2. Opis metodyki badania o akronimie EPICS [1]-[3].	31
Tabela 3. Opis metodyki badania Ravish i wsp. 2007 [4].	32
Tabela 4. Opis metodyki badania o akronimie ARIA2001 [5].	33
Tabela 5. Opis metodyki badania Li i wsp. 2013 [6].	33
Tabela 6. Zmiana objętości gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3] – wyniki dla fazy RCT.	34
Tabela 7. Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w skali AUA-SI podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3] – wyniki dla fazy RCT.	35
Tabela 8. Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3] – wyniki dla fazy RCT.	35
Tabela 9. Zmiana stężenia swoistego antygenu sterczowego podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3] – wyniki dla fazy RCT.	36
Tabela 10. Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w skali IPSS podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym [4]#.	36
Tabela 11. Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym [4]#.	37
Tabela 12. Zmiana objętości gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym [4]#.	37
Tabela 13. Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu/ konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym [4]#.	38
Tabela 14. Poziom dihydrotestosteronu, testosteronu oraz hormonu luteinizującego podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [5].	39
Tabela 15. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii w porównaniu do finasterydu w monoterapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [6]#.	39
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3], [49] – wyniki dla fazy RCT#.	40
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [1]-[3] – wyniki dla fazy otwartej#.	42
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa dutasterydu w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – działania/zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów w co najmniej jednej grupie [5].	43
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [6]#.	44
Tabela 20. Opis metodyki badania Mohanty i wsp. 2006 [7].	45
Tabela 21. Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7]#.	46
Tabela 22. Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w skali IPSS podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7].	46
Tabela 23. Poprawa objawów BPH podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7]#.	47
Tabela 24. Funkcje seksualne podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7]#.	48
Tabela 25. Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7].	48
Tabela 26. Swoisty antygen sterczowy podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7].	49
Tabela 27. Objętość moczu zalegającego po mikcji podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7].	49
Tabela 28. Całkowita objętość gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7].	50
Tabela 29. Parametry życiowe podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną względem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [7]#.	50
Tabela 30. Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem Adadut® [38].	58
Tabela 31. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem Adadut® [38].	59
Tabela 32. Ryzyko wystąpienia zaburzeń erekcji podczas terapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH),	

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



z uwzględnieniem zastosowanego leczenia [43]-[45] .....	68
Tabela 33. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące z częstością $\geq 1\%$ w jednej z grup, podczas terapii dutasterylem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [46] – wyniki dla fazy otwartej# .....	69
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterylem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [47], [48]– wyniki dla fazy otwartej# .....	70
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterylem w porównaniu do placebo, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [49]* .....	71
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa terapii dutasterylem u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) lub leczonych w celu prewencji nowotworu gruczołu krokowego – ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych [50]. .....	72
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa monoterapii dutasterylem względem duoterapii dutasterylem i tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [51]. .....	73
Tabela 38. Profil bezpieczeństwa terapii inhibitorami 5- $\alpha$ -reduktazy (dutasteryd lub finasteryd) względem placebo, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [53]. .....	74
Tabela 39. Profil bezpieczeństwa terapii dutasterylem lub finasterylem względem placebo, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [53]. .....	75
Tabela 40. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. ....	104
Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (data ostatniego wyszukiwania: 18.09.2017 rok). .....	105
Tabela 42. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (data ostatniego wyszukiwania: 18.09.2017 rok). .....	108
Tabela 43. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania dutasterylem (produkt leczniczy Adadut®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). .....	113
Tabela 44. Charakterystyka randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	114
Tabela 45. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT o akronimie EPICS [1]-[3]. .....	130
Tabela 46. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT o akronimie ARIA2001 [5]. .....	131
Tabela 47. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT Jeong i wsp. 2009 [8]. .....	131
Tabela 48. Charakterystyka populacji włączonej do retrospektywnego badania obserwacyjnego Kaplan i wsp. 2012 [10]. .....	131
Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kuiper i wsp. 2016 [11]*. ....	132
Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania Issa i wsp. 2007 [12]. .....	133
Tabela 51. Charakterystyka populacji włączonej do badania Naslund i wsp. 2007 [13]. .....	133
Tabela 52. Charakterystyka populacji włączonej do badania Cindolo i wsp. 2013 [14]. .....	134
Tabela 53. Charakterystyka populacji włączonej do badania Cindolo i wsp. 2013 [15]. .....	135
Tabela 54. Charakterystyka populacji włączonej do badania DerSarkissian i wsp. 2016 [16]. .....	136
Tabela 55. Charakterystyka populacji włączonej do badania Choi i wsp. 2010 [17]. .....	138
Tabela 56. Charakterystyka populacji włączonej do badania Choi i wsp. 2012 [18]. .....	138
Tabela 57. Charakterystyka populacji włączonej do badania Fenter i wsp. 2008 [19]. .....	139
Tabela 58. Charakterystyka populacji włączonej do badania Issa i wsp. 2008 [20]. .....	139
Tabela 59. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego, jednoramiennego badania Desgrandchamps i wsp. 2006 [21]. .....	140
Tabela 60. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego, jednoramiennego badania Matsukawa i wsp. 2014 [22]. .....	140
Tabela 61. Charakterystyka populacji włączonej do badania Shigehara i wsp. 2016 [23]. .....	141
Tabela 62. Charakterystyka populacji włączonej do badania Maeda i wsp. 2018 [24]. .....	141
Tabela 63. Charakterystyka populacji włączonej do badania Na i wsp. 2012 [25]-[26]. .....	142
Tabela 64. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego, jednoramiennego badania De Nunzio i wsp. 2017 [27]. .....	143
Tabela 65. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego, jednoramiennego badania Kim i wsp. 2012 [28]. .....	143
Tabela 66. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego, jednoramiennego badania nieopublikowanego [30]. .....	144
Tabela 67. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego, jednoramiennego badania nieopublikowanego [31]. .....	144
Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego badania nieopublikowanego [32]. .....	144
Tabela 69. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hagberg i wsp. 2016 [43]-[45]. .....	145
Tabela 70. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania dutasterylem (produkt leczniczy Adadut®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). .....	147
Tabela 71. Wyniki i wnioski z nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania dutasterylem (produkt leczniczy Adadut®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) [30], [31], [32]. .....	149
Tabela 72. Skuteczność leczenia dutasterylem w duoterapii z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [30]. .....	149
Tabela 73. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterylem w duoterapii z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem	

gruczołu krokowego (BPH) [30].....	149
Tabela 74. Skuteczność leczenia dutasterydem w początkowej duoterapii z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [31].....	150
Tabela 75. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem w początkowej duoterapii z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [31].....	150
Tabela 76. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [32].	151
Tabela 77. Opis metodyki badania Jeong i wsp. 2009 [8].....	154
Tabela 78. Skuteczność kliniczna leczenia dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną/alfuzosyną względem finasterydu w skojarzeniu z tamsulozyną/alfuzosyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [8]#.....	155
Tabela 79. Opis metodyki badania Hagerty i wsp. 2004 [9].....	155
Tabela 80. Opis metodyki badania Kaplan i wsp. 2012 [10].....	156
Tabela 81. Opis metodyki badania Kuiper i wsp. 2016 [11].....	156
Tabela 82. Opis metodyki badania Issa i wsp. 2007 [12].....	157
Tabela 83. Opis metodyki badania Naslund i wsp. 2007 [13].....	157
Tabela 84. Opis metodyki badania Cindolo i wsp. 2013 [14].....	158
Tabela 85. Opis metodyki badania Cindolo i wsp. 2013 [15].....	158
Tabela 86. Opis metodyki badania DerSarkissian i wsp. 2016 [16].....	159
Tabela 87. Opis metodyki badania Choi i wsp. 2010 [17].....	160
Tabela 88. Opis metodyki badania Choi i wsp. 2012 [18].....	160
Tabela 89. Opis metodyki badania Fenter i wsp. 2008 [19].....	161
Tabela 90. Opis metodyki badania Issa i wsp. 2008 [20].....	161
Tabela 91. Poprawa oceniana w skali AUA-SI podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [9]#.....	162
Tabela 92. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii w porównaniu do finasterydu w monoterapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [10].....	162
Tabela 93. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii w porównaniu do finasterydu w monoterapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [10].....	163
Tabela 94. Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu (AUR) i konieczności zabiegu związanego z BPH podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [11]#.....	164
Tabela 95. Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu (AUR) i konieczności zabiegu związanego z BPH podczas leczenia dutasterydem w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [11]#.....	165
Tabela 96. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [12]^.....	166
Tabela 97. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wartość HR dla epizodów ostrego zatrzymania moczu [12]^#.....	166
Tabela 98. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wartość HR dla konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH [12]^#.....	167
Tabela 99. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [13]^.....	167
Tabela 100. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wartość HR dla zaprzestania terapii $\alpha$ -blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej [13]^#.....	168
Tabela 101. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii lub skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w monoterapii lub w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [14]^.....	169
Tabela 102. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii lub skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w monoterapii lub w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [14]^#.....	169
Tabela 103. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii lub skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w monoterapii lub w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [15]^ - wyniki po dopasowaniu grup#.....	170
Tabela 104. Skuteczność leczenia dutasterydem skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [16]^ - wyniki surowe.....	170
Tabela 105. Skuteczność leczenia dutasterydem skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [16]^ - analiza regresji, wyniki dostosowane#.....	171
Tabela 106. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z alfuzosyną względem finasterydu w skojarzeniu z alfuzosyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [17].....	171
Tabela 107. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z alfuzosyną względem finasterydu w skojarzeniu z alfuzosyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [17]^.....	172
Tabela 108. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [18]^.....	173
Tabela 109. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii lub skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w monoterapii lub skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u starszych ( $\geq 65$ r. ż.) pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [19]^.....	173
Tabela 110. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u starszych ( $\geq 65$ r. ż.) pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [20]^.....	174
Tabela 111. Profil bezpieczeństwa dutasterydu w monoterapii w porównaniu do finasterydu w monoterapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [10].....	175

Tabela 112. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterylem w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [18]^.....	176
Tabela 113. Opis metodyki badania Desgrandchamps i wsp. 2006 [21].....	177
Tabela 114. Opis metodyki badania Matsukawa i wsp. 2014 [22]. .....	178
Tabela 115. Opis metodyki badania Shigehara i wsp. 2016 [23]. .....	179
Tabela 116. Opis metodyki badania Maeda i wsp. 2018 [24]. .....	179
Tabela 117. Opis metodyki badania Na i wsp. 2012 [25]-[26]. .....	180
Tabela 118. Odsetek pacjentów raportujących zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych o $\geq 3$ punkty w skali IPSS podczas leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21]#.....	181
Tabela 119. Wpływ poszczególnych analizowanych czynników na prawdopodobieństwo redukcji wyniku w skali IPSS o $\geq 3$ punkty podczas leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – analiza wieloczynnikowa [21]#.....	181
Tabela 120. Średnia wartość wyniku w skali IPSS podczas leczenia dutasterylem w monoterapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21].....	182
Tabela 121. Średnia zmiana wyniku w skali IPSS względem wartości początkowej podczas leczenia dutasterylem w monoterapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21].....	182
Tabela 122. Średnia zmiana wyniku w skali IPSS względem wartości początkowej podczas leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21]. .....	183
Tabela 123. Średnia zmiana względem wartości początkowej oceny dolegliwości chorych i jakości życia podczas leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21].....	184
Tabela 124. Ocena objętości gruczołu krokowego, subiektywnych objawów choroby i jakości życia podczas leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [22].....	185
Tabela 125. Ocena obiektywnych objawów choroby podczas leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [22]. .....	186
Tabela 126. Objętość gruczołu krokowego, stężenie PSA i wynik w skali IPSS na początku i końcu badania, podczas leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [22]. .....	188
Tabela 127. Skuteczność leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [23]#.....	189
Tabela 128. Skuteczność leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [23]#.....	189
Tabela 129. Skuteczność leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [24].....	190
Tabela 130. Skuteczność leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wyniki dla fazy otwartej [25]. .....	191
Tabela 131. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21]#.....	193
Tabela 132. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wyniki dla fazy otwartej [25]#.....	194
Tabela 133. Opis metodyki badania De Nunzio i wsp. 2017 [27]. .....	195
Tabela 134. Opis metodyki badania Kim i wsp. 2012 [28]. .....	196
Tabela 135. Skuteczność leczenia dutasterylem w duoterapii z tamsulozyną u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [27]. .....	196
Tabela 136. Skuteczność leczenia dutasterylem w duoterapii z tamsulozyną u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [28]. .....	197
Tabela 137. Analiza wyników i wniosków z analiz zbiorczych. ....	199
Tabela 138. Skuteczność 2-letniego leczenia dutasterylem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wyniki dla fazy otwartej, populacja ITT [46].....	199
Tabela 139. Surowy wskaźnik występowania epizodów ostrego zatrzymania moczu (AUR) i leczenia chirurgicznego z powodu BPH podczas 2-letniego leczenia dutasterylem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wyniki dla fazy otwartej, populacja ITT włączona do fazy RCT [46]. .....	200
Tabela 140. Metodologia opracowań wtórnych dotyczących zastosowania dutasterylem w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). .....	202
Tabela 141. Wyniki opracowań wtórnych dotyczących zastosowania dutasterylem w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH)*.....	207
Tabela 142. Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczącej porównania skuteczności i bezpieczeństwa dutasterylem względem finasterydu stosowanych w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). .....	207
Tabela 143. Wyniki meta-analizy sieciowej badań oceniających skuteczność leków stosowanych w monoterapii w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). .....	207
Tabela 144. Wyniki meta-analizy sieciowej badań oceniających bezpieczeństwo leków stosowanych w monoterapii w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), względem placebo.....	208
Tabela 145. Meta-analiza badań dotycząca porównania skuteczności dutasterylem względem finasterydu w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).....	208
Tabela 146. Wyniki meta-analizy badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dutasterylem stosowanego w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). .....	209
Tabela 147. Wyniki meta-analizy badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dutasterylem stosowanego w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). .....	210
Tabela 148. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych dla badania o badaniu o	

akronimie EPICS [1]-[3].....	212
Tabela 149. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania Ravish i wsp. 2007 [4]. .....	212
Tabela 150. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania o akronimie ARIA2001 [5]. .....	213
Tabela 151. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania Mohanty i wsp. 2006 [7]. .....	214
Tabela 152. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania Jeong i wsp. 2009 [8]. .....	214
Tabela 153. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	216
Tabela 154. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [123]. .....	219
Tabela 155. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.....	220
Tabela 156. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.....	221
Tabela 157. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania. ....	224
Tabela 158. Klasyfikacja doniesień naukowych *. .....	226
Tabela 159. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [123]. .....	227
Tabela 160. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [124], [125]. .....	227
Tabela 161. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)* .....	228
Tabela 162. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	228
Tabela 163. Formularz ekstrakcji danych z badań. ....	228

### Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). .....	109
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w porównaniu do finasterydu w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). .....	110
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) i efektywności praktycznej produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). .....	111

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## 14. ANEKS

### 14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych w odniesieniu do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd, kapsułki miękkie) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*; BPH), a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [118] i *Cochrane Collaboration* [119] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [120]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (J.K., M.P.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 17-18.09.2017. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

### 14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

**Tabela 40. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.**

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Benign Prostatic Hyperplasia OR Benign Prostate Hyperplasia OR Benign Prostatic Hypertrophy OR Benign Prostate Hypertrophy OR Benign Prostatic Hypertrophia OR Benign Prostate Hypertrophia OR Prostatic Hyperplasia OR Prostate Hyperplasia OR Prostatic Hypertrophy OR Prostate Hypertrophy OR Prostate Hypertrophia OR Prostatic Hypertrophia OR BPH OR Adenofibromyomatosis OR Prostatic Adenomas OR Prostatic Adenoma OR Prostate Enlargement OR Prostate Gland Hypertrophy</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (dutasteryd; produkt leczniczy Adadut®)	<i>Dutasteride OR Adadut OR Advodart OR Avolve OR Duagen OR 17beta-N-(2,5-bis(trifluoromethyl))phenyl-carbamoyl-4-aza-5alpha-androst-1-en-3-one OR 17beta n [2, 5 bis (trifluoromethyl) phenylcarbamoyl] 4 aza 5alpha androst 1 en 3 one OR n [2, 5 bis (trifluoromethyl) phenyl] 3 oxo 4 aza 5alpha androst 1 ene 17beta carboxamide OR GG 745 OR GG-745 OR GG745 OR G1198745 OR G1 198745 OR G1 198745x OR G1198745x</i>
AND	
Komparator (interwencja opcjonalna) - finasteryd	<i>Finasteride OR MK-906 OR MK 906 OR MK906 OR I 652931 OR I652931 OR MK 0906 OR MK0906 OR Alocare OR Andozac OR Finastar OR Finastid OR Fincar OR Finired OR Finpro OR Fistrin OR Foliars OR Frosst OR Genaprost OR Harifin OR Chibro-Proscar OR Chibro Proscar OR Lipha Brand of Finasteride OR Propesia OR Propeshia OR Proscar OR MSD Brand of Finasteride OR Merck Frosst Brand 1 of Finasteride OR Merck Sharp and Dohme Brand 1 of Finasteride OR Merck Brand 1 of Finasteride OR Merck Frosst Brand 2 of Finasteride OR Merck Sharp and Dohme Brand 2 of Finasteride OR Merck Brand 2 of Finasteride MSD Chibropharm Brand of Finasteride OR Cahill May Roberts Brand of Finasteride OR Eucoprost OR Frosst Iberica Brand of Finasteride OR n (2 methyl 2 propyl) 3 oxo 4 aza 5alpha androst 1 ene 17beta carboxamide OR n tert butyl 3 oxo 4 aza 5alpha androst 1 ene 17beta carboxamide OR Nasterol OR Pilus OR Pro-cure OR Prohair OR Prosh OR Prostacare OR Prostacom OR Prostide OR Prostop OR Reprostom OR Symasteride OR Tensen OR Uromedin OR YM 152 OR YM152</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment ("word variations have been searched").</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



**Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (data ostatniego wyszukiwania: 18.09.2017 rok).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>				
#1	Benign Prostatic Hyperplasia OR Benign Prostate Hyperplasia OR Benign Prostatic Hypertrophy OR Benign Prostate Hypertrophy OR Benign Prostatic Hypertrophia OR Benign Prostate Hypertrophia <sup>1,3</sup>  benign AND prostatic AND ('hyperplasia'/exp OR hyperplasia) OR benign AND ('prostate'/exp OR prostate) AND ('hyperplasia'/exp OR hyperplasia) OR benign AND prostatic AND ('hypertrophy'/exp OR hypertrophy) OR benign AND ('prostate'/exp OR prostate) AND ('hypertrophy'/exp OR hypertrophy) OR benign AND prostatic AND ('hypertrophia'/exp OR hypertrophia) OR benign AND ('prostate'/exp OR prostate) AND ('hypertrophia'/exp OR hypertrophia) <sup>2</sup>	26 022	20 454	2 184
#2	Prostatic Hyperplasia OR Prostate Hyperplasia OR Prostatic Hypertrophy OR Prostate Hypertrophy OR Prostate Hypertrophia OR Prostatic Hypertrophia <sup>1,3</sup>  prostatic AND hyperplasia OR prostate AND hyperplasia OR prostatic AND hypertrophy OR prostate AND hypertrophy OR prostate AND hypertrophia OR prostatic AND hypertrophia <sup>2</sup>	26 753	27	2 716
#3	BPH <sup>1,3</sup>  bph <sup>2</sup>	10 291	17 575	1 320
#4	Adenofibromyomatosis OR Prostatic Adenomas OR Prostatic Adenoma <sup>1,3</sup>  adenofibromyomatosis OR prostatic AND adenomas OR prostatic AND adenoma <sup>2</sup>	25 677	2 033	114
#5	Prostate Enlargement OR Prostate Gland Hypertrophy <sup>1,3</sup>  prostate AND enlargement OR prostate AND gland AND hypertrophy <sup>2</sup>	3 712	1 954	243
#6	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	<b>29 535</b>	<b>29 192</b>	<b>2 898</b>
<b>Interwencja wnioskowana (dutasteryd)</b>				
#7	Dutasteride <sup>1,2,3</sup>	812	2 484	268
#8	Adadut <sup>1,2,3</sup>	814	263	23
#9	Advodart OR Avolve OR Duagen <sup>1,2,3</sup>	0	10	0
#10	17beta-N-(2,5-bis(trifluoromethyl))phenyl-carbamoyl-4-aza-5alpha-androst-1-en-3-one OR 17beta n [2, 5 bis (trifluoromethyl) phenylcarbamoyl] 4 aza 5alpha androst 1 en 3 one OR n [2, 5 bis (trifluoromethyl) phenyl] 3 oxo 4 aza 5alpha androst 1 ene 17beta carboxamide <sup>1</sup>	1	-	-
#11	GG 745 OR GG-745 OR GG745 <sup>1,3</sup>  gg AND 745 OR 'gg 745' OR gg745 <sup>2</sup>	812	62	10
#12	G1198745 OR G1 198745 OR G1 198745x OR G1198745x <sup>1,3</sup>  g1198745 OR gi AND 198745 OR gi AND 198745x OR g1198745x <sup>2</sup>	42 104	1	2
#13	<b>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12<sup>1</sup></b>	<b>42 106</b>	<b>2 534</b>	<b>278</b>

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
	<b>#7 OR #8 OR #9 OR #11 OR #12<sup>2,3</sup></b>			
<b>Komparator – intwerwencja opcjonalna (finasteryd)</b>				
<b>#14</b>	Finasteride <sup>1,2,3</sup>	2 856	7 298	584
<b>#15</b>	MK-906 OR MK 906 OR MK906 <sup>1,3</sup> 'mk 906' OR mk AND 906 OR mk906 <sup>2</sup>	2 864	212	23
<b>#16</b>	I 652931 OR I652931 <sup>1,3</sup> I AND 652931 OR I652931 <sup>2</sup>	1	3	0
<b>#17</b>	MK 0906 OR MK0906 <sup>1,3</sup> mk AND 0906 OR mk0906 <sup>2</sup>	4	9	0
<b>#18</b>	Alocare OR Andozac OR Finastar OR Finastid OR Fincar OR Finired OR Finpro OR Fistrin OR Foliars OR Frosst OR Genaprost OR Harifin <sup>1,3</sup> alocare OR andozac OR finastar OR finastid OR fincar OR finired OR finpro OR fistrin OR foliars OR frosst OR genaprost OR harifin <sup>2</sup>	813	3 180	55
<b>#19</b>	Chibro-Proscar OR Chibro Proscar <sup>1,3</sup> 'chibro proscar' OR chibro AND proscar <sup>2</sup>	2 856	18	0
<b>#20</b>	Lipha Brand of Finasteride OR MSD Brand of Finasteride <sup>1,3</sup> lipha AND brand AND of AND finasteride OR msd AND brand AND of AND finasteride <sup>2</sup>	2 856	0	0
<b>#21</b>	Propecia OR Propeshia OR Proscar OR Eucoprost <sup>1,3</sup> propecia OR propeshia OR proscar OR eucoprost <sup>2</sup>	2 868	900	46
<b>#22</b>	Merck Frosst Brand 1 of Finasteride OR Merck Sharp and Dohme Brand 1 of Finasteride OR Merck Brand 1 of Finasteride OR Merck Frosst Brand 2 of Finasteride OR Merck Sharp and Dhome Brand 2 of Finasteride OR Merck Brand 2 of Finasteride MSD Chibropharm Brand of Finasteride <sup>1,3</sup> merck AND frosst AND brand AND 1 AND of AND finasteride OR merck AND sharp AND dohme AND brand AND 1 AND of AND finasteride OR merck AND brand AND 1 AND of AND finasteride OR merck AND frosst AND brand AND 2 AND of AND finasteride OR merck AND sharp AND dhome AND brand AND 2 AND of AND finasteride OR merck AND 2 AND msd AND chibropharm AND brand AND of AND finasteride <sup>2</sup>	2 856	0	0
<b>#23</b>	Cahill May Roberts Brand of Finasteride OR Frosst Iberica Brand of Finasteride <sup>1,3</sup> cahill AND may AND roberts AND brand AND of AND finasteride OR frosst AND iberica AND brand AND of AND finasteride <sup>2</sup>	2 856	0	1
<b>#24</b>	n (2 methyl 2 propyl) 3 oxo 4 aza 5alpha androst 1 ene 17beta carboxamide OR n tert butyl 3 oxo 4 aza 5alpha androst 1 ene 17beta carboxamide <sup>1,3</sup> n AND methyl AND 2 AND propyl AND 3 AND oxo AND 4 AND aza AND 5alpha AND androst AND 1 AND ene AND 17beta AND carboxamide OR n AND tert AND butyl AND 3 AND oxo AND 4 AND aza AND 5alpha AND androst AND 1 AND ene AND 17beta AND carboxamide <sup>2</sup>	1	0	0
<b>#25</b>	Nasterol OR Pilus OR Pro-cure OR Prohair <sup>1,3</sup> nasterol OR pilus OR 'pro cure' OR prohair <sup>2</sup>	9 869	4 598	13
<b>#26</b>	Prosh OR Prostacare OR Prostacom OR Proside OR Prostop <sup>1,3</sup>	5	20	0

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
	prosh OR prostaticare OR prostacom OR proside OR prostop <sup>2</sup>			
#27	Reprostom OR Symasteride OR Tensen OR Uromedin <sup>1,3</sup> reprostom OR symasteride OR tensen OR uromedin <sup>2</sup>	119	163	1
#28	YM 152 OR YM152 <sup>1,3</sup> ym AND 152 OR ym152 <sup>2</sup>	17	138	28
#29	<b>#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28</b>	<b>13 698</b>	<b>15 494</b>	<b>694</b>
<b>Intwercja wnioskowana (dutasteryd) vs komparator (finasteryd) - badania pierwotne</b>				
#30	<b>#13 AND #29</b>	<b>356</b>	<b>1 391</b>	<b>60</b>
#31	<b>#30 AND #6</b>	<b>179</b>	<b>620</b>	<b>41</b>
#32	<b>#31**</b>	<b>42</b>	<b>48</b>	<b>31</b>
#33	<b>#32^</b>	<b>38</b>	<b>44</b>	<b>-</b>
<b>Intwercja wnioskowana (dutasteryd) - opracowania wtórne</b>				
#34	<b>#6 AND #13</b>	<b>431</b>	<b>974</b>	<b>137</b>
#35	<b>#34*</b>	<b>97</b>	<b>72</b>	<b>12</b>
#36	<b>#35^</b>	<b>87</b>	<b>72</b>	<b>-</b>
<b>Intwercja wnioskowana (dutasteryd) – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)</b>				
#37	<b>#6 AND #13</b>	<b>431</b>	<b>974</b>	<b>137</b>
#38	<b>#37**</b>	<b>99</b>	<b>113</b>	<b>118</b>
#39	<b>#38^</b>	<b>88</b>	<b>108</b>	<b>-</b>

\*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, Word variations have been searched; \*\*zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: English, Polish.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dotyczące oceny efektów klinicznych dutasterydu w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

#### 14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 42. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (data ostatniego wyszukiwania: 18.09.2017 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
Agency for Healthcare Research and Quality	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	4
Centre for Reviews and Dissemination	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	15
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	148
	#2	<i>(Dutasteride OR Adadut) AND Benign Prostatic Hyperplasia</i>	19
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	262
	#2	<i>(Dutasteride OR Adadut) AND Benign Prostatic Hyperplasia</i>	73
Health Canada	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	8
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	4
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	30
The Swedish Council on Health Technology Assessment	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	0
Thompson Micromedex®	#1	<i>Dutasteride</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>Dutasteryd OR Adadut</i>	0
<b>Badania pierwotne</b>			
Trip Database	#1	<i>Dutasteride OR Adadut</i>	669
	#2	<i>(Dutasteride OR Adadut) AND Benign Prostatic Hyperplasia</i>	281
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>(Dutasteride OR Adadut) AND Benign Prostatic Hyperplasia</i>	41
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>(Dutasteride OR Adadut) AND Benign Prostatic Hyperplasia</i>	11

**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej w ramach niniejszej analizy klinicznej.

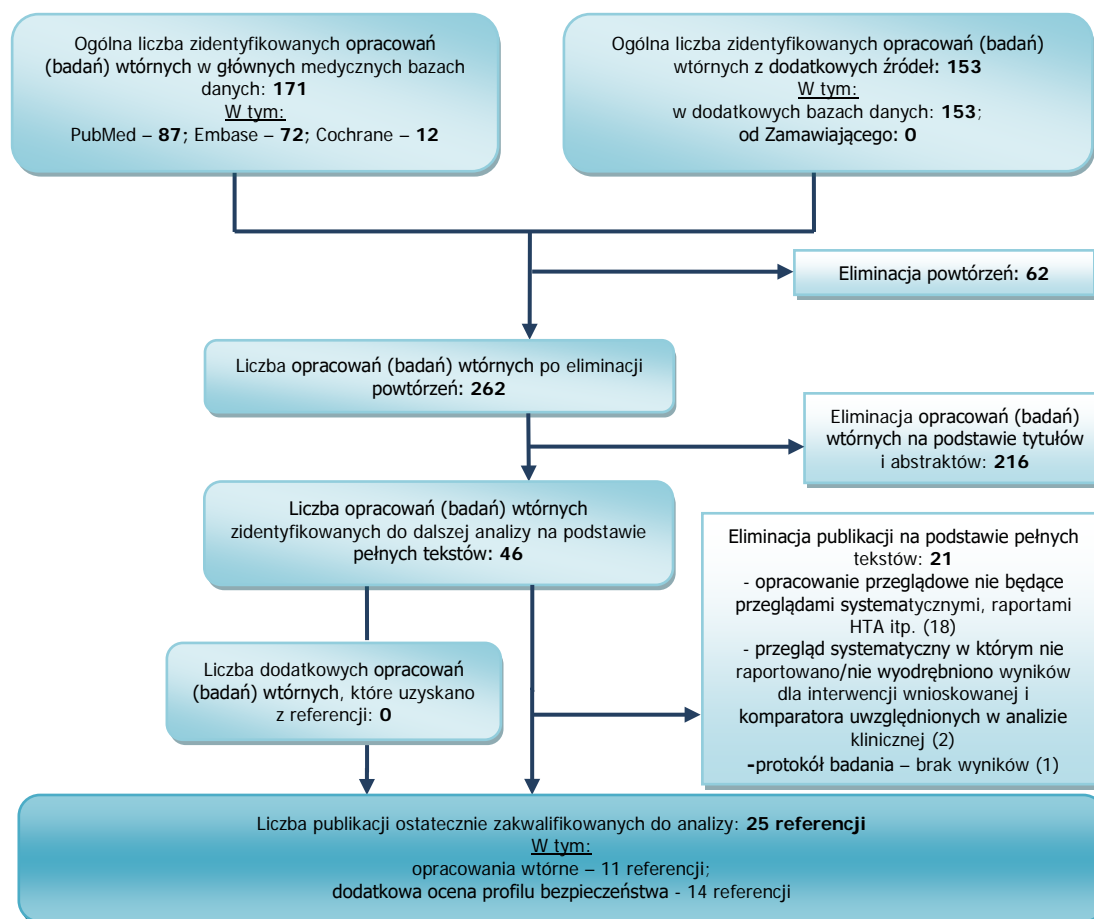
Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



### 14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej iwakaftoru w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych

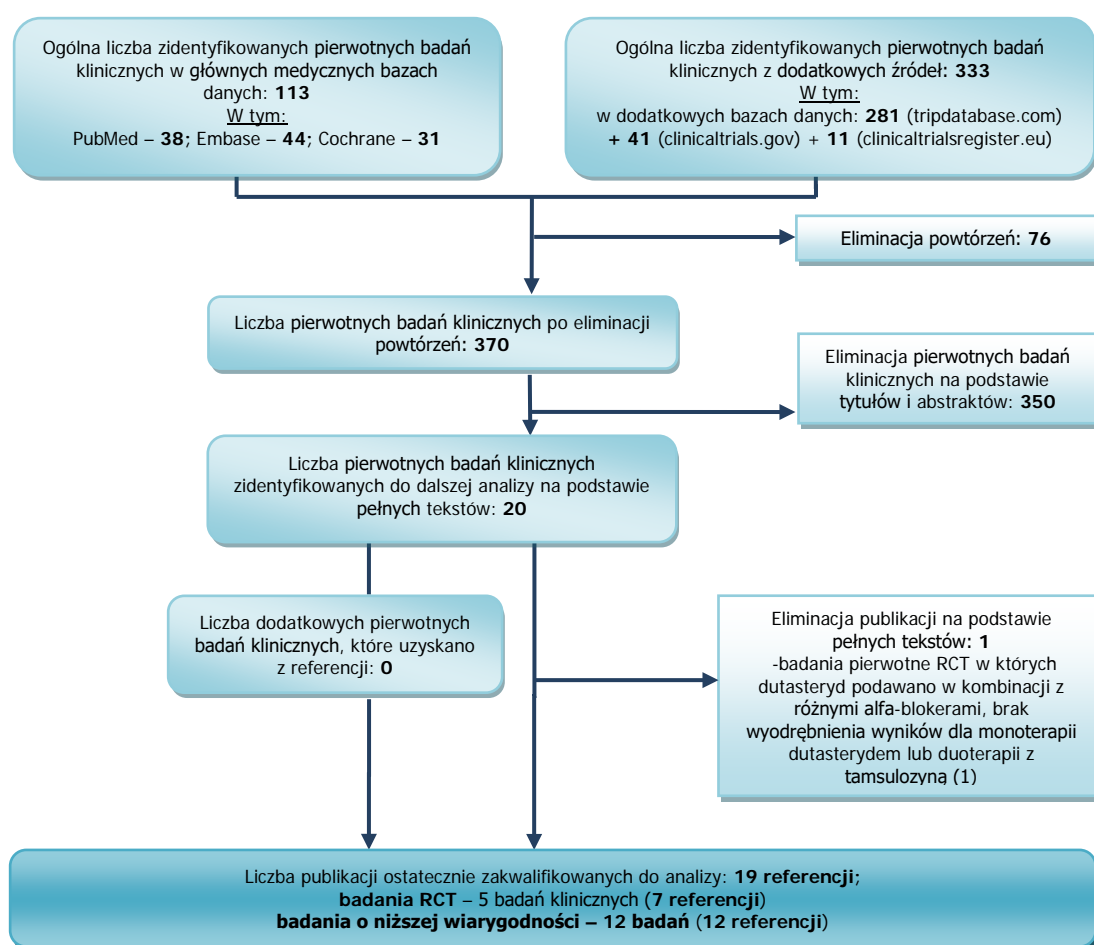


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 2 meta-analizy sieciowe [55], [56],
- 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą [57], [58]-[59], [60],
- 5 przeglądów systematycznych [61], [62], [63], [64], [65],
- 14 publikacji zakwalifikowanych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa dutasterydu: ChPL [38], FDA [39], [40], Health Canada [41]; *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [42], analizy zbiorcze wyników badań pierwotnych: [46], [47], [48]; opracowania wtórne: [49], [50], [51], [52], [53], [54].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej względem komparatora w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w porównaniu do finasterydu w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

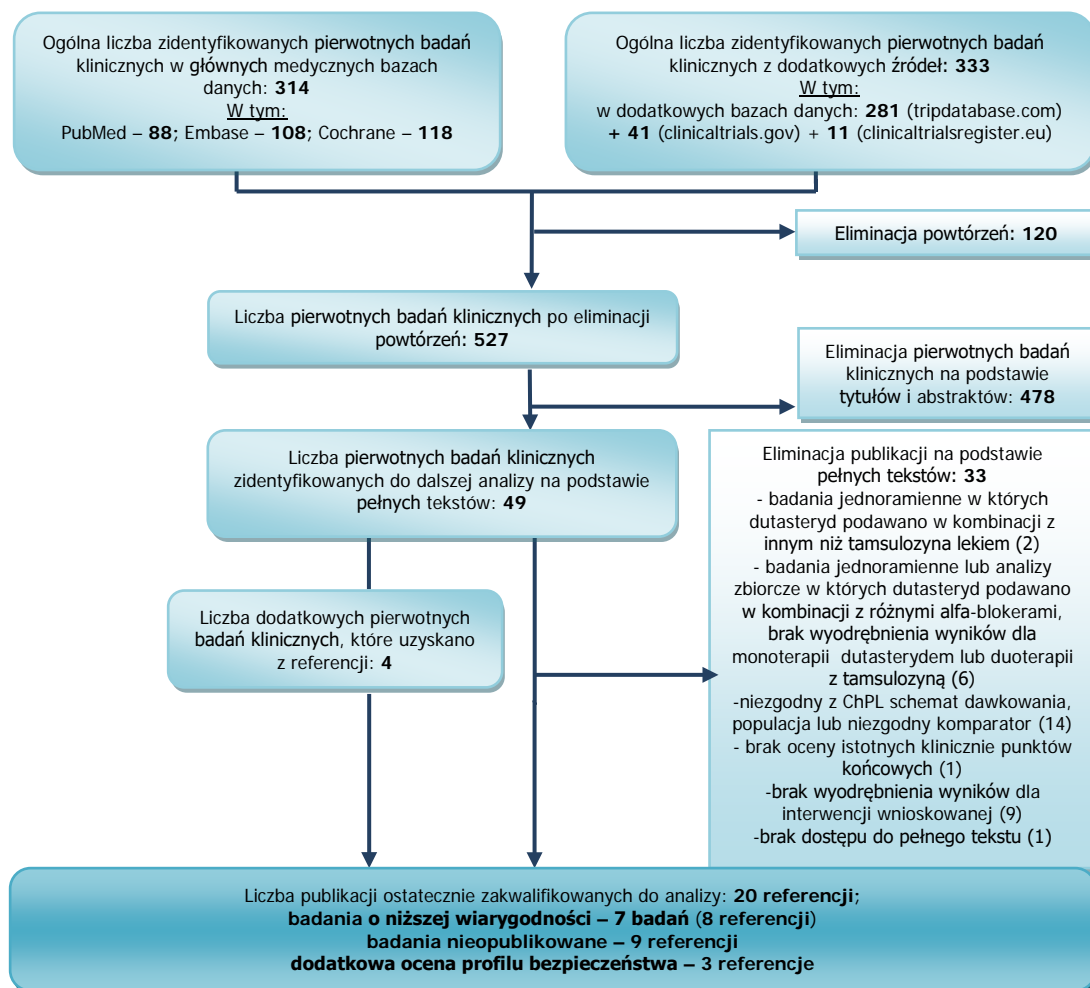
- 5 badań RCT:
  - 4 badania dotyczące monoterapii dutasterydem względem finasterydu [1]-[3], [4], [5], [6],

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- o 1. badanie dotyczące duoterapii dutasterydem z tamsulozyną względem finasterydu z tamsulozyną [7],
- 1. badanie RCT zakwalifikowane do badań o niższej wiarygodności, ze względu na schemat dawkowania nie w pełni zgodny z zalecanym w ChPL Adadut® [8],
- 1. nierandomizowane, prospektywne badanie w którym porównywano dutasteryd w monoterapii vs finasteryd w monoterapii [9],
- 11 nierandomizowanych, retrospektywnych badań w których porównywano dutasteryd stosowany w monoterapii lub z  $\alpha$ -blokerem vs finasteryd stosowany w monoterapii lub z  $\alpha$ -blokerem [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej technologii wnioskowanej w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) i efektywności praktycznej produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 8 badań o niższej wiarygodności:
  - prospektywne, w których dutasteryd stosowano w monoterapii [21], [22], [23], [24], [25]-[26],
  - w których dutasteryd stosowano w duoterapii z tamsulozyną [27], [28],
  - 1 opis przypadku [29],
- 8 badań nieopublikowanych [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37],
- 1. badanie pierwotne włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa dutasterydu [43]-[45].

#### **14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ**

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania dutasterydu (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), z wyjątkiem:

- randomizowanych badań klinicznych, w których dutasteryd porównywano z substancją niewybraną na komparator (wykluczano badania w których oceniano inny niż finasteryd komparator),
- badań bez grupy kontrolnej, w których dutasteryd stosowano w skojarzeniu z innymi preparatami niż rekomendowana w ChPL Adadut® tamsulozyna,
- badań klinicznych, w których dutasteryd podawano w ramach innego wskazania niż założone: np. przed zabiegiem chirurgicznym w celu zmniejszenia krwawienia operacyjnego lub w celu chemoprewencji raka gruczołu krokowego,
- opracowań przeglądowych (nie będących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą),
- opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych,
- badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
  - oceniających efektywność kosztową.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 43. **Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania dutasterydu (produkt leczniczy Adadut®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
<b>Badania wtórne; niesystematyczne opracowania przeglądowe</b>	[66]-[83]
<b>Badania wtórne; przegląd systematyczny w którym nie raportowano wyników dla interwencji wnioskowanej i komparatora uwzględnionych w analizie klinicznej</b>	[84]-[85]
<b>Badania wtórne; protokół badania – brak wyników</b>	[86]
<b>Badania pierwotne: badania jednoramienne (bez grupy kontrolnej), w których dutasteryd podawano w kombinacji z innym niż tamsulozyna lekiem</b>	[87]-[88]
<b>Badania pierwotne jednoramienne (bez grupy kontrolnej) lub analizy zbiorcze, w których dutasteryd podawano w kombinacji z różnymi <math>\alpha</math>-blokerami, brak wyodrębnienia wyników dla monoterapii dutasterydem lub duoterapii z tamsulozyną</b>	[89]-[93]
<b>Badania pierwotne; schemat dawkowania interwencji wnioskowanej niezgodny z zalecanym w ChPL</b>	[94]
<b>Badania pierwotne; badania uwzględniające w większości zdrowych ochotników</b>	[95]-[96]
<b>Badania pierwotne; brak wyodrębnienia wyników dla interwencji wnioskowanej</b>	[97]-[104]
<b>Badania pierwotne; komparator niezgodny z założonym w analizie klinicznej</b>	[105]-[113]
<b>Badania pierwotne; brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych</b>	[114]
<b>Badania pierwotne; nieadekwatna populacja i/lub interwencja</b>	[115]-[116]
<b>Brak dostępu do pełnego tekstu</b>	[117]

### 14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Adadut® (dutasteryd) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [127].

## 14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 44. Charakterystyka randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Randomizowane badania kliniczne; dutasteryd w monoterapii vs finasteryd</b>					
<b>Badanie o akronimie EPICS [1]-[3]</b>	<p>Wieloośrodkowe (138 ośrodków klinicznych na świecie), randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zamaskowane i podwójnie pozorowane, grupy równoległe, typ IIA<sup>^</sup>, <i>superiority</i>. Badanie z 24-miesięczną, otwartą fazą przedłużoną, podczas której pacjenci otrzymywali tylko dutasteryd w dawce 0,5 mg (typ badania dla fazy otwartej – IID<sup>^</sup>).</p> <p>Czas trwania badania: listopad 1998 – październik 2000 (koniec fazy RCT) i luty 2003 (koniec fazy otwartej).</p> <p>Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i>.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p>	<p>Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</p> <p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd; N=813; do otwartej fazy włączono N=222.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd; N=817; do otwartej fazy włączono N=226.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: dutasteryd w dawce 0,5 mg; Grupa kontrolna: finasteryd w dawce 5 mg; Leki podawane doustnie raz na dobę.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 12 miesięcy w fazie RCT i 24 miesiące w fazie otwartej.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> -objętość gruczołu krokowego, -nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), -maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), -stężenie swoistego antygenu sterczowego (ang. <i>prostate specific antigen</i>; PSA).</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>12% pacjentów z grupy badanej i 10% z grupy kontrolnej zakończyło przedwcześnie terapię w fazie RCT. W fazie otwartej badanie przedwcześnie zakończyło 34% pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -mężczyźni w wieku <math>\geq 50</math> lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) potwierdzonym klinicznie (diagnoza obejmowała historię choroby i badanie fizykalne – w tym badanie <i>per rectum</i>), -początkowy wynik <math>\geq 12</math> punktów w skali AUA-SI (ang. <i>American Urological Association Symptom Index</i>), służącej ocenie nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, -objętość gruczołu krokowego <math>\geq 30</math> cm<sup>3</sup> oceniana w ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS), -dwie mikcje z maksymalnym przepływem cewkowym (Qmax) &lt; 15 ml/s i minimalna ilość wydalonego moczu <math>\geq 125</math> ml, -pismemna zgodna na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - objętość moczu zalegającego po mikcji &gt; 250 ml, -obecna diagnoza nowotworu gruczołu krokowego lub jego obecność w historii choroby, -wcześniejszy zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego lub inwazyjna procedura zastosowana w celu leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, -epizod ostrego zatrzymania moczu w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania, -całkowite stężenie osocznego PSA &lt; 1,5 ng/ml lub &gt; 10,0 ng/ml, -wcześniejsze stosowanie inhibitorów 5-<math>\alpha</math>-reduktazy, -stosowanie <math>\alpha</math>-blokerów w okresie 2 tygodni przed wizytą początkową i w czasie badania, -stosowanie jakichkolwiek <math>\alpha</math>-adrenergicznych/antycholinergicznymi lub cholinergicznymi agonistów (w okresie 48 godzin od wszelkich badań uroflowmetrycznych), -fitoterapia wobec łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w okresie 4 tygodni poprzedzających badanie i w trakcie badania, -jednoczesne stosowanie leków o właściwościach anty-androgenicznych lub sterydów anabolicznych.</p>
<b>Badanie Ravish i wsp. 2007 [4]</b>	<p>Randomizowane badanie kliniczne (nie podano informacji o liczbie ośrodków biorących w nim udział), podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, typ IIA<sup>^</sup>,</p>	<p>Pacjenci z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym – kryteria włączenia spełniały definicję BPH.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> - nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), -maksymalny przepływ cewkowy (Qmax),</p>	<p>Przedwcześnie zakończenie badania nastąpiło u 8% pacjentów leczonych dutasterydem i</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku <math>\geq 50</math> lat z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym, - maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) &lt; 15 ml/s, -objętość gruczołu krokowego &gt; 30 cm<sup>3</sup>, -wynik oceny nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych w</p>

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	nie podano podejścia do testowanej hipotezy ( <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i> ).  Czas trwania badania: nie podano.  Sponsor: brak danych.  <u>Badanie opublikowane.</u>	<u>Grupa badana:</u> Dutasteryd; brak informacji o liczebności grupy. <u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd; brak informacji o liczebności grupy.  <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: dutasteryd w dawce 0,5 mg; Grupa kontrolna: finasteryd w dawce 5 mg; Leki podawane raz na dobę.  Okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni.	-objętość gruczołu krokowego, -jakość życia, -ostre zatrzymanie moczu i konieczność leczenia chirurgicznego z powodu BPH.  Ocena profilu bezpieczeństwa.	10% chorych otrzymujących finasteryd.	skali IPSS >7.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nowotwór gruczołu krokowego w historii choroby, - zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego, - uszkodzenie lub zabieg chirurgiczny kręgosłupa, - pęcherz neurogeny, - cukrzyca, - epizod ostrego zatrzymania moczu w okresie 3 miesięcy przed badaniem, - stosowanie antagonistów $\alpha$ -adrenoreceptorów w okresie 4 tygodni przed wizytą początkową, - stosowanie inhibitorów 5- $\alpha$ -reduktazy.
<b>Badanie o akronimie ARIA2001 [5]</b>	Wieloośrodkowe (33 ośrodki kliniczne w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie), randomizowane badanie kliniczne II fazy, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, typ IIA <sup>^</sup> , nie podano podejścia do testowanej hipotezy ( <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i> ).  Czas trwania badania: nie podano.  Sponsor: nie podano.  <u>Badanie opublikowane.</u>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).  <u>Grupy badane:</u> Dutasteryd w dawkach: 0,01 mg (N=58); 0,05 mg (N=53); 0,5 mg (N=57); 2,5 mg (N=57); 5 mg (N=60); ogółem N=285. <u>Grupa kontrolna I:</u> Finasteryd: N=55. <u>Grupa kontrolna II:</u> placebo: N=59.  <u>Schemat leczenia</u> Grupy badane: dutasteryd w dawkach: 0,01 mg; 0,05 mg; 0,5 mg; 2,5 mg; 5 mg; Grupa kontrolna I: finasteryd w dawce 5 mg; Leki podawane raz na dobę.  Okres leczenia – 24 tygodnie, okres obserwacji – 40 tygodni.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - poziom dihydrotestosteronu i testosteronu, - poziom hormonu luteinizującego (LH).  Ocena profilu bezpieczeństwa.	Spółród 399 pacjentów okres leczenia ukończyło 323 (81%) chorych, okres obserwacji 305 (76%) pacjentów. Z badania utracono 10 pacjentów.	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), zdiagnozowanym na podstawie historii choroby i badania fizykalnego, - objętość gruczołu krokowego $\geq 30$ cm <sup>3</sup> , - pisemna zgoda na udział w leczeniu.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
<b>Badanie Li i wsp. 2013 [6]</b>	Randomizowane badanie kliniczne (nie podano informacji o liczbie ośrodków biorących w nim udział), przeprowadzone w Chinach, typ IIA <sup>^</sup> , nie podano podejścia do testowanej hipotezy	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). <u>Grupa badana:</u> Dutasteryd; N=36. <u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd; N=36.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) oceniane w skali IPSS, - maksymalny przepływ cewkowy (Qmax),	Brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>(<i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>).</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p><u>Badanie opublikowane w języku chińskim</u>, opisane jedynie na podstawie anglojęzycznego abstraktu.</p> <p>Badania nie oceniano zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook ze względu na brak podania pełnej metodyki w abstrakcie.</p>	<p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: dutasteryd w dawce 0,5 mg;</p> <p>Grupa kontrolna: finasteryd – nie podano dawki;</p> <p>Leki podawane raz na dobę.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 6 miesięcy.</p>	<p>-objętość gruczołu krokowego, -jakość życia, - objętość moczu zalegającego po mikcji.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>		
<b>Randomizowane badania kliniczne; dutasteryd w duoterapii z tamsulozyną vs finasteryd</b>					
<p><b>Badanie Mohanty i wsp. 2006 [7]</b></p>	<p>Jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, otwarte, grupy równoległe, typ IIA<sup>^</sup>, nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>).</p> <p>Czas trwania badania: styczeń 2004 – grudzień 2005.</p> <p>Sponsor: <i>Cipla Ltd</i>.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p>	<p>Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</p> <p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd + tamsulozyna; N=52.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd + tamsulozyna; N=53.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: dutasteryd w dawce 0,5 mg + tamsulozyna w dawce 0,4 mg;</p> <p>Grupa kontrolna: finasteryd w dawce 5 mg + tamsulozyna w dawce 0,4 mg;</p> <p>Wszystkie leki podawane doustnie raz na dobę.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 6 miesięcy (24 tygodnie).</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <p>-ostre zatrzymanie moczu, -zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, -poprawa objawów związanych z BPH, -funkcje seksualne, -maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), -stężenie swoistego antygeny sterczowego (ang. <i>prostate specific antygen</i>; PSA), -zmiana całkowitej objętości gruczołu krokowego, -parametry życiowe, -ocena funkcji wątroby.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Z badania utracono 2 pacjentów z grupy badanej i 3 chorych z grupy kontrolnej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci z objawowym, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), bez bezwzględnego wskazania do leczenia chirurgicznego, -wiek 40-80 lat, -pisemna zgoda na udział w leczeniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>-klinicznie podejrzewany lub potwierdzony nowotwór gruczołu krokowego.</p>
<b>Badanie randomizowane - dutasteryd vs finasteryd (interwencja wnioskowana nie w pełni zgodna z zalecaną w ChPL Adadut®)</b>					

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badanie Jeong i wsp. 2009 [8]</b>	Jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone w Korei Południowej grupy równoległe, typ IIA <sup>^</sup> , nie podano podejścia do testowanej hipotezy ( <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i> ).  Czas trwania badania: grudzień 2004 –maj 2008.  Sponsor: <i>Chonbuk National University in 2007</i> .  <u>Badanie opublikowane.</u>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).  <u>Grupa badana:</u> Dutasteryd + tamsulozyna/alfuzosyna; N=60. <u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd + tamsulozyna/alfuzosyna; N=60.  <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: dutasteryd w dawce 0,5 mg + tamsulozyna w dawce 0,2 mg/alfuzosyna w dawce 10 mg; Grupa kontrolna: finasteryd w dawce 5 mg + tamsulozyna w dawce 0,2 mg/alfuzosyna w dawce 10 mg.  Okres leczenia – 1 rok; okres obserwacji: 2 lata.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> -zmiana całkowitej objętości gruczołu krokowego, -stężenie swoistego antygenu sterczowego (ang. <i>prostate specific antigen</i> ; PSA), -zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, oceniana w skali IPSS, -objętość moczu zalegającego po mikcji.	Spośród 120 zrandomizowanych pacjentów 2 lata badania ukończyło 77 chorych – 40 z grupy badanej i 37 z grupy kontrolnej.	<u>Kryteria włączenia:</u> -mężczyźni w wieku ≥50 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), umiarkowane do poważnych objawów BPH oceniane w skali IPSS, -brak wcześniejszego leczenia 5-ARI, -brak chirurgicznego leczenia lub leczenia eksperymentalnego wobec BPH, -pacjenci leczeni tylko jednym uroselektywnym α-blokerem (alfuzosyną lub tamsulozyną) w stałej dawce przed randomizacją, -objętość gruczołu krokowego >25 cm <sup>3</sup> oceniana w ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS), -pisemna zgodna na udział w badaniu.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przewlekła infekcja układu moczowego, -wcześniejszy zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego lub jąder, - diagnoza raka gruczołu krokowego, -nieprawidłowy poziom odczynnego PSA, -wysokie prawdopodobieństwo całkowitego zatrzymania moczu wymagającego interwencji chirurgicznej, -ostre zatrzymanie moczu lub przewlekła, duża objętość moczu zalegającego po mikcji, -wcześniejsze leczenia 5-ARI.
<b>Badania nierandomizowane, prospektywne, dutasteryd w monoterapii vs finasteryd</b>					
<b>Badanie Hagerty i wsp. 2004 [9] (opisane na podstawie abstraktu)</b>	Prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, typ III B <sup>^</sup> .  Czas trwania badania: nie podano.  Sponsor: nie podano.  <u>Badanie nieopublikowane (dostępne w postaci abstraktu).</u>  Ocena w skali NOS: brak możliwości wiarygodnej oceny ze względu na brak podania pełnej metodyki w abstrakcie.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).  <u>Grupa badana:</u> Dutasteryd; N=120. <u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd; N=120.  <u>Schemat leczenia</u> nie podano.  Okres leczenia i obserwacji – 3 miesiące.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych oceniana w skali AUA-SI.	Nie podano.	<u>Kryteria włączenia:</u> -mężczyźni z łagodnym, objawowym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).  <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.
<b>Badania nierandomizowane, prospektywne lub retrospektywne, dutasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z α-blokerem vs finasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z α-blokerem</b>					
<b>Badanie Kaplan i wsp. 2012 [10]</b>	Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - zmiana nasilenia	Z badania utracono 36,5% chorych z	<u>Kryteria włączenia:</u> -mężczyźni z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>grupą kontrolną, jednoośrodkowe, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, typ IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: styczeń 2004–wrzesień 2009.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd; N=211.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd; N=197.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę, finasteryd w dawce 5 mg podawany raz na dobę.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji – do 5 lat.</p>	<p>objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH,</p> <p>-zmiana objętości gruczołu krokowego,</p> <p>-maksymalny przepływ cewkowy (Q<sub>max</sub>),</p> <p>-objętość moczu zalegającego po mikcji,</p> <p>-stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA).</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>grupy badanej (N=77) i 29,4% z grupy kontrolnej (N=58).</p>	<p>dutasterydem lub finasterydem w monoterapii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p>
<b>Badanie Kuiper i wsp. 2016 [11]</b>	<p>Badanie obserwacyjne (retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną), typ IIID<sup>^</sup>. Badanie oparte na danych pacjentów pochodzących z bazy danych: <i>PHARMO Database Network in the Netherlands</i>.</p> <p>Czas trwania badania: pacjenci leczeni w okresie od 1 marca 2003 do 31 grudnia 2011.</p> <p>Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i>.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</p> <p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd: N=11 822 [N=8 675 (73%) leczonych w kombinacji z α-blokerem].</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd: N=5 781 [N=3 517 (61%) leczonych w kombinacji z α-blokerem].</p> <p><u>Schemat leczenia</u> nie podano schematu dawkowania, leki stosowane w monoterapii lub kombinacji z α-blokerem.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji – nie podano dokładnych danych, co najmniej 24 miesiące obserwacji i 12 miesięcy leczenia.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> - ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu, -ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH.</p>	<p>Badanie retrospektywne, brak informacji o utracie pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku ≥50 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterydem lub finasterydem (leki w monoterapii lub kombinacji z α-blokerami) w okresie od 1 marca 2003 do 31 grudnia 2011.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -mężczyźni przyjmujący finasteryd w postaci tabletek 1 mg – wskazanych w leczeniu łysienia, -pacjenci hospitalizowani z powodu: nowotworu gruczołu krokowego lub pęcherza, ostrego zatrzymania moczu, zabiegu chirurgicznego gruczołu krokowego przed włączeniem do badania.</p>
<b>Badanie Issa i wsp. 2007 [12]</b>	<p>Badanie obserwacyjne (retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną), typ IIID<sup>^</sup>. Badanie oparte na danych pacjentów pochodzących z medycznej bazy danych ang. <i>PharMetrics Integrated Medical and Pharmaceutical Database</i></p>	<p>Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</p> <p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd + α-bloker: N=366.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd + α-bloker: N= 1 626.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> - ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu, -ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH.</p>	<p>Badanie retrospektywne, brak informacji o utracie pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku &gt;50 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterydem lub finasterydem (leki w kombinacji z α-blokerami) przez 12 miesięcy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, którzy w &gt;30% przypadków nie stosowali się do zaleceń lekarskich w odniesieniu do terapii inhibitorami 5-α-reduktazy, -rak gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego w okresie 18 miesięcy</p>

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	(PIMPD). Czas trwania badania: styczeń 1999- marzec 2005. Sponsor: nie podano. <u>Badanie opublikowane.</u> Ocena w skali NOS: wysoka.	dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę, finasteryd w dawce 5 mg podawany raz na dobę, leki stosowane w kombinacji z $\alpha$ -blokerem.  Okres leczenia i obserwacji – 1 rok.			poprzedzających badanie, -przyjmowanie nieterapeutycznych dawek leku wskazujących na leczenie łysienia typu męskiego.
<b>Badanie Naslund i wsp. 2007 [13]</b>	Badanie obserwacyjne (retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną), typ IIID <sup>+</sup> . Badanie oparte na danych pacjentów pochodzących z medycznej bazy danych ang. <i>PharMetrics Integrated Medical and Pharmaceutical Database</i> (PIMPD). Czas trwania badania: styczeń 1999- marzec 2005. Sponsor: nie podano. <u>Badanie opublikowane.</u> Ocena w skali NOS: wysoka.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). <u>Grupa badana:</u> Dutasteryd + $\alpha$ -bloker: N=503. <u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd + $\alpha$ -bloker: N= 1 940. <u>Schemat leczenia:</u> dutasteryd lub finasteryd (nie podano dawek) stosowane wraz z $\alpha$ -blokerami (nie podano rodzaju stosowanych $\alpha$ -blokerów).  Okres leczenia i obserwacji – 1 rok.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> -prawdopodobieństwo zaprzestania terapii $\alpha$ -blokerem.	Badanie retrospektywne, brak informacji o utracie pacjentów.	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), rozpoczynający terapię dutasterydem lub finasterydem (leki w kombinacji z $\alpha$ -blokerami) w okresie pomiędzy styczniem 1999 a marcem 2005, -chorzy dla których dane były dostępne na 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia i podczas 12 miesięcy terapii, -równoczesne stosowanie $\alpha$ -blokerów rozpoczęte wraz z inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy lub wcześniej i kontynuowane przez co najmniej 45 dni wraz z 5-ARI. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, którzy w $>30\%$ przypadków nie stosowali się do zaleceń lekarskich w odniesieniu do terapii inhibitorami 5- $\alpha$ -reduktazy, -rak gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego w okresie 18 miesięcy poprzedzających badanie, -przyjmowanie nieterapeutycznych dawek leku wskazujących na leczenie łysienia typu męskiego, -brak stosowania $\alpha$ -blokerów.
<b>Badanie Cindolo i wsp. 2013 [14]</b>	Badanie obserwacyjne (retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną), typ IIID <sup>+</sup> . Badanie oparte na danych pacjentów pochodzących z 3 medycznych bazy danych ang. <i>pharmaceutical prescription data, hospital discharge records and Italian population registry</i> , przeprowadzone we Włoszech. Badanie wykorzystujące metodę łączenia rekordów (ang. <i>record linkage</i> ) w celu połączenia danych z 3 baz. Czas trwania badania: styczeń	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). <u>Grupa badana:</u> Dutasteryd $\pm$ $\alpha$ -bloker: N=1 021. <u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd $\pm$ $\alpha$ -bloker: N= 7 111, po zastosowaniu metody ang. <i>propensity score matching*</i> : N=1 021. <u>Schemat leczenia:</u> dutasteryd lub finasteryd (nie podano dawek) stosowane w monoterapii lub wraz z $\alpha$ -blokerami (alfuzosyną, terazosyną, tamsulozyną).	<u>Skuteczność kliniczna:</u> -ryzyko hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego), -ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH, -nowe rozpoznanie raka gruczołu krokowego.	Badanie retrospektywne, brak informacji o utracie pacjentów.	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku $\geq 40$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), którym przepisano co najmniej 10 opakowań na rok dutasterydu lub finasterydu w roku 2004 (10 opakowań na rok stanowi wystarczającą ilość leku dla leczenia BPH), -pacjenci mogli stosować $\alpha$ -bloker (alfuzosynę, terazosynę, tamsulozynę). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci leczeni wyłącznie $\alpha$ -blokerem lub krótkotrwałe ( $<10$ opakowań na rok) terapia inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy, -zwężenie cewki moczowej, rak gruczołu krokowego, stosowanie analogów LHRH (hormonu uwalniającego hormon luteinizujący) i/lub antyandrogenów.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	2004- grudzień 2008. Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i> . <u>Badanie opublikowane.</u> Ocena w skali NOS: wysoka.	Okres leczenia i obserwacji –5 lat.			
<b>Badanie Cindolo i wsp. 2013 [15]</b>	Badanie obserwacyjne (retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną), typ IIID <sup>+</sup> . Badanie oparte na danych pacjentów pochodzących z 3 medycznych bazy danych ang. <i>pharmaceutical prescription data, hospital discharge records and Italian population registry</i> , przeprowadzone we Włoszech. Badanie wykorzystujące metodę łączenia rekordów (ang. <i>record linkage</i> ) w celu połączenia danych z 3 baz.  Czas trwania badania: styczeń 2004- grudzień 2009.  Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i> . <u>Badanie opublikowane.</u> Ocena w skali NOS: wysoka.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).  <u>Grupa badana:</u> Dutasteryd ± α-bloker: N=6 425, po zastosowaniu metody ang. <i>propensity score matching*</i> : N=6 362. <u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd ± α-bloker: N=13 195, po zastosowaniu metody ang. <i>propensity score matching*</i> : N=6 362.  <u>Schemat leczenia:</u> dutasteryd lub finasteryd (nie podano dawek) stosowane w monoterapii lub wraz z α-blokerami (alfuzosyną, terazosyną, tamsulozyną).  Okres leczenia i obserwacji – 5 lat.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> -ryzyko hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego), -ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH, -nowe rozpoznanie raka gruczołu krokowego.	Badanie retrospektywne, brak informacji o utracie pacjentów.	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku ≥40 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), którym przepisano co najmniej 10 opakowań na rok dutasterydu lub finasterydu w okresie: styczeń 2004-grudzień 2006 (10 opakowań na rok stanowi wystarczającą ilość leku dla leczenia BPH), -pacjenci mogli stosować α-blokery (alfuzosynę, terazosynę, tamsulozynę).  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci leczeni wyłącznie α-blokerem lub krótkotrwałe (<10 opakowań na rok) terapia inhibitorem 5-α-reduktazy, -zwiększenie cewki moczowej, rak gruczołu krokowego, stosowanie analogów LHRH (hormonu uwalniającego hormon luteinizujący) i/lub antyandrogenów, -ostre lub przewlekłe zatrzymanie moczu będące wynikiem BPH, leczone na oddziale ratunkowym bez hospitalizacji.
<b>Badanie DerSarkissian i wsp. 2016 [16]</b>	Badanie obserwacyjne (retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną), typ IIID <sup>+</sup> . Badanie oparte na danych pacjentów pochodzących z medycznej bazy danych ang. <i>MarketScan Commercial Claims and Encounters and Medicare Supplemental Databases</i> , przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych  Czas trwania badania: 2003-2013.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).  <u>Grupa badana:</u> Dutasteryd + α-bloker: N=4 125. <u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd + α-bloker: N= 2 778.  <u>Schemat leczenia:</u> dutasteryd lub finasteryd (nie podano dawek) stosowane wraz z α-blokerami (alfuzosyną, doksazosyną, terazosyną, tamsulozyną).  Okres leczenia: 5 miesięcy;	<u>Skuteczność kliniczna:</u> -ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH, - ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu, -postęp choroby, -poszczególne objawy towarzyszące chorobom gruczołu krokowego oceniane w skali IPSS.	Badanie retrospektywne, brak informacji o utracie pacjentów.	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku ≥50 lat z co najmniej jedną pierwotną lub wtórną diagnozą łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) – rozpoznanie według ICD-9-CM 600 (rozrost gruczołu krokowego) lub 222.2 (łagodny guz gruczołu krokowego), -terapia złożona α-blokerem i inhibitorem 5-α-reduktazy (5-ARI rozpoczęty w okresie do miesiąca od przepisania α-blokera), - chorzy dla których dane były dostępne na 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia i 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - rak gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego, -leczenie finasterydem łysienia typu męskiego w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie, -epizod ostrego zatrzymania moczu lub zabiegu chirurgicznego związanego z BPH w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie i 5



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i> . <u>Badanie opublikowane</u> . Ocena w skali NOS: wysoka.	okres obserwacji: 12 miesięcy.			miesiące od rozpoczęcia leczenia, -pacjenci leczeni inhibitorami 5- $\alpha$ -reduktazy przed rozpoczęciem stosowania $\alpha$ -blokerów, -ponad 60 dni przerwy pomiędzy przepisaniem $\alpha$ -blokerów i inhibitorów 5- $\alpha$ -reduktazy podczas leczenia skojarzonego.
<b>Badanie Choi i wsp. 2010 [17]</b>	Badanie obserwacyjne (retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną), przeprowadzone w Korei, typ IIID <sup>^</sup> .  Czas trwania badania: styczeń 2005- grudzień 2008.  Sponsor: <i>grant from Inje University, 2009</i> . <u>Badanie opublikowane</u> . Ocena w skali NOS: wysoka.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).  <u>Grupa badana</u> : Dutasteryd+ alfuzydyna: N=83. <u>Grupa kontrolna</u> : Finasteryd+ alfuzydyna: N= 136.  <u>Schemat leczenia</u> : dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę, finasteryd w dawce 5 mg podawany raz na dobę, leki stosowane w skojarzeniu z alfuzydyną w dawce 10 mg.  Okres leczenia i obserwacji – 1 rok.	<u>Skuteczność kliniczna</u> : - zmiana objętości gruczołu krokowego, - zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, -maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), -stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA), -objętość moczu zalegającego po mikcji, -objętość oddawanego moczu.	Badanie retrospektywne, brak informacji o utracie pacjentów.	<u>Kryteria włączenia</u> : - mężczyźni w wieku >50 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni przez 1 rok alfuzydyną i dutasterylem lub finasterydem, -BPH definiowane jako: objętość gruczołu krokowego >20 cm <sup>3</sup> oceniana w ultrasonografii przezodbytniczej, maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) < 15 ml/s, początkowy wynik >8 punktów w skali IPSS.  <u>Kryteria wykluczenia</u> : -choroby wpływające na oddawanie moczu (np. choroby kręgosłupa, schorzenia sercowo-naczyniowe czy choroby obwodowe występujące w przebiegu cukrzycy), -ropomocznica lub infekcja układu moczowego.
<b>Badanie Choi i wsp. 2012 [18]</b>	Badanie obserwacyjne (retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną), przeprowadzone w Korei, typ IIID <sup>^</sup> .  Czas trwania badania: lipiec 2007- lipiec 2010.  Sponsor: <i>nie podano</i> . <u>Badanie opublikowane</u> . Ocena w skali NOS: wysoka.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).  <u>Grupa badana</u> : Dutasteryd+ $\alpha$ -bloker: N=225. <u>Grupa kontrolna</u> : Finasteryd+ $\alpha$ -bloker: N= 129.  <u>Schemat leczenia</u> : dutasteryd lub finasteryd (nie podano dawek), leki stosowane w skojarzeniu z alfuzydyną w dawce 10 mg lub tamsulozyną w dawce 0,2 mg.  Okres leczenia i obserwacji – 1 rok.	<u>Skuteczność kliniczna</u> : - zmiana objętości gruczołu krokowego, -zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, -maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), -stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA), -objętość moczu zalegającego po mikcji, -jakość życia.  Ocena profilu bezpieczeństwa.	Badanie retrospektywne, brak informacji o utracie pacjentów.	<u>Kryteria włączenia</u> : - mężczyźni z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni przez co najmniej 3 miesiące dutasterylem lub finasterydem w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem.  <u>Kryteria wykluczenia</u> : -monoterapia inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy, -wcześniejszy zabieg chirurgiczny pęcherza moczowego, cewki moczowej lub gruczołu krokowego, -schorzenia sercowo-naczyniowe, niekontrolowana cukrzyca, -rak gruczołu krokowego, -leki wpływające na funkcjonowanie pęcherza moczowego i cewki moczowej.
<b>Badanie Fenter i wsp. 2008 [19]</b>	Badanie obserwacyjne (retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), w wieku $\geq 65$ lat.	<u>Skuteczność kliniczna</u> : - ryzyko wystąpienia epizodu ostrego	Badanie retrospektywne, brak informacji o	<u>Kryteria włączenia</u> : - mężczyźni w wieku $\geq 65$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterylem lub finasterydem (leki w monoterapii lub

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>grupą kontrolną), typ IIID<sup>^</sup>. Badanie oparte na danych pacjentów pochodzących z medycznej bazy danych (ang. <i>Ingenix Lab/Rx</i>).</p> <p>Czas trwania badania: lipiec 2003-czerwiec 2006.</p> <p>Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i>.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd ± α-bloker: N=2 545.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd ± α-bloker: N= 2 545.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę, finasteryd w dawce 5 mg podawany raz na dobę, leki stosowane w monoterapii lub kombinacji z α-blokerem.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji – 1 rok.</p>	<p>zatrzymania moczu, -ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH.</p>	<p>utracie pacjentów.</p>	<p>kombinacji z α-blokerami).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - rak gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego, -przyjmowanie nieterapeutycznych dawek leku wskazujących na leczenie łysienia typu męskiego, -stosowanie obydwu inhibitorów 5-α-reduktazy w czasie zbierania danych.</p>
<p><b>Badanie Issa i wsp. 2008 [20]</b></p>	<p>Badanie obserwacyjne (retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną), typ IIID<sup>^</sup>. Badanie oparte na danych pacjentów pochodzących z medycznej bazy danych w Stanach Zjednoczonych (ang. <i>Ingenix Lab/Rx</i>).</p> <p>Czas trwania badania: lipiec 2003-czerwiec 2006.</p> <p>Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i>.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), w wieku ≥65 lat.</p> <p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd + α-bloker: N=837.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Finasteryd + α-bloker : N= 837.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> dutasteryd lub finasteryd (nie podano dawek) stosowane wraz z α-blokerami (m.in. doksazosyna, prazosyna, terazosyna, tamsulozyna lub alfuzosyna).</p> <p>Okres leczenia i obserwacji – 1 rok.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> -prawdopodobieństwo zaprzestania terapii α-blokerem.</p>	<p>Badanie retrospektywne, brak informacji o utracie pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku ≥65 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterydem lub finasterydem w kombinacji z α-blokerami (m.in. doksazosyna, prazosyna, terazosyna, tamsulozyna lub alfuzosyna), -α-bloker stosowany przed lub rozpoczęty wraz z inhibitorem 5-α-reduktazy i kontynuowany przez co najmniej 45 dni od rozpoczęcia leczenia 5-ARI.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - rak gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego, -przyjmowanie nieterapeutycznych dawek leku wskazujących na leczenie łysienia typu męskiego, -stosowanie obydwu inhibitorów 5-α-reduktazy w czasie zbierania danych.</p>
<b>Badania nierandomizowane prospektywne, dutasteryd w monoterapii</b>					
<p><b>Badanie Desgrandchamps i wsp. 2006 [21]</b></p>	<p>Wieloośrodkowe (72 ośrodki we Francji), prospektywne badanie jednoramienne, typ IID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: kwiecień 2003 –wrzesień 2004.</p> <p>Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i>.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p>	<p>Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</p> <p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd; N=400.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> - odsetek pacjentów raportujących zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH o ≥ 3 punkty w skali IPSS, -średnia zmiana nasilenia objawów ze strony</p>	<p>Spśród 399 pacjentów badanie przedwcześnie zakończyło 18%, z badania utracono &lt;1% chorych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku ≥50 lat z objawowym, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), -objętość gruczołu krokowego ≥30 ml oceniana w badaniu <i>per rectum</i>, -pisemna zgoda na udział w leczeniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nowotwór gruczołu krokowego w historii choroby, - zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego, -epizod ostrego zatrzymania moczu w okresie 6 miesięcy przed badaniem, -wcześniejsze stosowanie inhibitorów 5-α-reduktazy,</p>

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NICE: 6 punktów.	Okres leczenia - 24 tygodnie, okres obserwacji – 40 tygodni.	dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, - średnia zmiana wyniku w skali ang. <i>BPH Impact Index</i> , -ocena dolegliwości pacjenta, -zadowolenie z leczenia, -ocena funkcji seksualnych.  Ocena profilu bezpieczeństwa.		-stosowanie $\alpha$ -blokerów, fitoterapii, leków o własnościach anti-androgenicznych lub steroidów anabolicznych w okresie 2 tygodni przed wizytą początkową.
<b>Badanie Matsukawa i wsp. 2014 [22]</b>	Jednoośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie jednoramienne przeprowadzone w Japonii, typ IID <sup>^</sup> .  Czas trwania badania: sierpień 2010–grudzień 2010.  Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i> .  <u>Badanie opublikowane.</u>  Ocena w skali NICE: 6 punktów.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).  <u>Grupa badana:</u> Dutasteryd; N=105.  <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę.  Okres leczenia i obserwacji – 12 miesięcy.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, -ocena dolegliwości objawów choroby, -zmiana objętości gruczołu krokowego, -maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), -stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA), -objętość moczu zalegającego po mikcji, -pierwsza chęć oddania moczu (FDV), -maksymalna pojemność cystometryczna pęcherza moczowego (MCC), -mimowolne skurcze mięśnia wypieracza (IDC), -ciśnienie wypieracza podczas maksymalnego przepływu cewkowego (PdetQmax), -wskaźnik oceny przeszkody podpęcherzowej (BOOI).	Spośród 105 pacjentów badanie zakończyło 2 chorych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), wcześniej nieleczeni, -wynik oceny nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych w skali IPSS $\geq 8$ , -wynik oceny jakości życia w skali IPSS $\geq 3$ , -objętość gruczołu krokowego $\geq 25$ ml oceniana w przezbrzusznym badaniu ultrasonograficznym, -maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) $< 15$ ml/s przy objętości opróżniania $\geq 100$ ml, -objętość moczu zalegającego po mikcji $< 150$ ml. -pisemna zgoda na udział w leczeniu.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie doustnych $\alpha$ -blokerów, leków antycholinergicznych, antydepresantów, leków przeciwlękowych, leków o działaniu hormonów płciowych, -neurogenne zaburzenia pęcherza moczowego, kamica pęcherza moczowego lub aktywna infekcja układu moczowego, -poważna choroba sercowa, -zaburzenia funkcji nerek (osoczowy poziom kreatyniny $\geq 2$ mg/dl), -zaburzenia funkcji wątroby (poziom aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej przekraczający ponad dwukrotnie wartości prawidłowe), -nowotwór gruczołu krokowego.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			Ocena profilu bezpieczeństwa.		
<b>Badanie Shigehara i wsp. 2016 [23]</b>	<p>Prospektywne badanie jednoramienne, przeprowadzone w Japonii, typ IID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</p> <p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd; N=60.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji – 52 tygodnie.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> -stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA), -poziom dihydrotestosteronu i testosteronu, -zmiana objętości gruczołu krokowego, -zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych oceniana w skali IPSS, -zmiana oceny dolegliwości objawów choroby przeprowadzana w oparciu o skalę OABSS (ang. <i>Overactive Bladder Symptom Score</i>), -maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), -objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. <i>post-voided residual</i>; PVR), -objętość oddawanego moczu (ang. <i>voided volume</i>; VV).</p>	Nie podano, wyniki badania wskazują, że nie utracono chorych.	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku <math>\geq 50</math> lat z kliniczną diagnozą łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), -wynik w skali IPSS <math>\geq 8</math> punktów, -objętość gruczołu krokowego <math>\geq 20</math> ml oceniana w w ultrasonografii przezodbytnicznej (TRUS), -pismenna zgoda na udział w leczeniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -wcześniejsze stosowanie leków o własnościach anti-androgenicznych, finasterydu, inhibitorów fosfodiesterazy-5, testosteronu, w okresie 6 miesięcy przed badaniem, -diagnoza pęcherza neurogennego, -nowotwór gruczołu krokowego, zaburzenia psychiczne lub aktywna choroba systemowa w historii choroby.</p>
<b>Badanie Maeda i wsp. 2018 [24]</b>	<p>Prospektywne badanie jednoramienne, przeprowadzone w Japonii, typ IID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: 2009-2012.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</p> <p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd; N=110.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: dutasteryd w dawce 0,5 mg.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji – 3 miesiące.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> -stężenie hormonów w osoczu (testosteron, wolny testosteron, hormon luteinizujący, hormon folikulotropowy, prolaktyna), -zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych oceniana w skali IPSS, -zmiana oceny dolegliwości objawów choroby przeprowadzana w oparciu o skalę OABSS, -ocena objawów starzenia się mężczyzny w oparciu</p>	Nie podano.	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - objawowe powiększenie gruczołu krokowego definiowane jako wynik w skali IPSS <math>\geq 8</math> punktów i objętość gruczołu krokowego <math>\geq 20</math> ml, -w czasie leczenia pacjenci nie otrzymywali dodatkowej terapii (alfa-blokerów lub leków anti-muskarynowych)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -wcześniejsze stosowanie dutasterydu lub finasterydu, testosteronu, inhibitorów fosfodiesterazy-5, -nowotwór gruczołu krokowego w historii choroby.</p>

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			o kwestionariusz AMS (ang. <i>Aging Male Symptom</i> ).		
<b>Badanie Na i wsp. 2012 [25]-[26]</b>	<p>Wieloośrodkowe (12 ośrodków klinicznych w Chinach), randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, typ IIA<sup>^</sup>, nie podano podejścia do testowanej hipotezy, z uwagi na placebo w grupie kontrolnej można wnioskować, że badanie było typu <i>superiority</i>.</p> <p>Badanie z 12-tygodniową, otwartą fazą przedłużoną, podczas której pacjenci otrzymywali tylko dutasteryd w dawce 0,5 mg (typ badania dla fazy otwartej – IID<sup>^</sup>).</p> <p><b>W niniejszej analizie rozpatrywano jedynie wyniki badania pochodzące z fazy otwartej, ponieważ komparator uwzględniony w fazie RCT nie był zgodny z założonym przez Autorów analizy klinicznej (placebo).</b></p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: <i>GlaxoSmithKline China</i>.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali NICE dla fazy otwartej: 7 punktów.</p>	<p>Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</p> <p><u>Grupa badana w fazie otwartej:</u> N=97 pacjentów leczonych w fazie RCT dutasterydem (D/D) i N=108 pacjentów przyjmujących w fazie RCT placebo (P/D); łącznie: N=205.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> dutasteryd w dawce 0,5 mg raz na dobę.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 6 miesięcy w fazie RCT i 12 miesięcy w fazie otwartej.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> -objętość gruczołu krokowego, -nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzone w skali AUA-SI, -maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), -stężenie swoistego antygenu sterczowego (ang. <i>prostate specific antigen</i>; PSA).</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Spośród 205 pacjentów, fazę otwartą ukończyło 160 (78%) – 80% otrzymujących wcześniej dutasteryd i 76% przyjmujących wcześniej placebo. Przyczyny rezygnacji obejmowały: działania niepożądane (N=6), wycofanie zgody (N=18), utrata z badania (N=21).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -mężczyźni w wieku <math>\geq 50</math> lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) potwierdzonym klinicznie (diagnoza obejmowała historię choroby i badanie fizykalne), -objętość gruczołu krokowego <math>\geq 30</math> cm<sup>3</sup> oceniana w ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS), -początkowy wynik <math>\geq 12</math> punktów w skali AUA-SI (ang. <i>American Urological Association Symptom Index</i>), służącej ocenie nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, -maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) 5-15 ml/s i minimalna ilość wydalonego moczu <math>\geq 125</math> ml podczas dwóch oddzielnych testów, -pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - objętość moczu zalegającego po mikcji &gt; 250 ml, -całkowite stężenie osoczkowego PSA &lt;1,5 ng/ml lub &gt; 10,0 ng/ml, -nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, -diagnoza nowotworu gruczołu krokowego w historii choroby, -wcześniejszy zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego, -epizod ostrego zatrzymania moczu w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania, -wcześniejsze stosowanie inhibitorów 5-<math>\alpha</math>-reduktazy w okresie 6 miesięcy przed badaniem, -stosowanie antagonistów <math>\alpha</math>-adrenergicznych (<math>\alpha</math>-blokerów) lub fitoterapii w okresie 2 tygodni przed wizytą początkową.</p>
<b>Badania nierandomizowane, prospektywne, dutasteryd w duoterapii z tamsulozyną</b>					
<b>Badanie De Nunzio i wsp. 2017 [27]</b>	Prospektywne badanie jednoramienne	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - zmiana nasilenia	Nie podano.	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH),

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>przeprowadzone we Włoszech, typ IID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: listopad 2014–październik 2015.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd+tamsulozyna; N=27.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę + tamsulozyna w dawce 0,4 mg podawana raz na dobę.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji – 24 tygodnie.</p>	<p>objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH,</p> <p>-zmiana objętości gruczołu krokowego,</p> <p>-maksymalny przepływ cewkowy (Qmax),</p> <p>-objętość moczu zalegającego po mikcji,</p> <p>-grubość ściany pęcherza moczowego (BWT),</p> <p>-wpuklanie się gruczołu krokowego do pęcherza moczowego (IPP).</p>		<p>-objętość gruczołu krokowego <math>\geq 30</math> ml,</p> <p>-wynik oceny nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych w skali IPSS <math>\geq 8</math>,</p> <p>-pacjenci poddani monoterapii tamsulozyną w dawce 0,4 mg na dobę,</p> <p>-pacjenci niezadowoleni z wyników leczenia monoterapią tamsulozyną,</p> <p>-pisemna zgoda na udział w leczeniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- stosowanie leków antycholinergicznym,</p> <p>-podejrzenie nowotworu gruczołu krokowego lub jego diagnoza w historii choroby,</p> <p>-wcześniejsza radioterapia/zabieg chirurgiczny miednicy,</p> <p>-zaburzenia neurologiczne.</p>
<b>Badanie Kim i wsp. 2012 [28]</b>	<p>Prospektywne badanie jednoramienne przeprowadzone w Korei, typ IID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</p> <p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd+tamsulozyna; N=142.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> nie podano.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: <math>\geq 6</math> miesięcy, średnia: 10,2 miesiąca.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <p>- zmiana objętości gruczołu krokowego i stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) w zależności od wskaźnika długości palców 2D:4D.</p>	<p>Nie podano.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- mężczyźni w wieku <math>\geq 40</math> lat z klinicznie potwierdzonym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH),</p> <p>-objętość gruczołu krokowego <math>\geq 30</math> ml,</p> <p>- objawy ze strony dolnych dróg moczowych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>-wcześniejsze stosowanie inhibitorów 5-<math>\alpha</math>-reduktazy lub <math>\alpha</math>-blokerów,</p> <p>-inne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór gruczołu krokowego,</p> <p>- zabieg chirurgiczny związany z BPH,</p> <p>-objawy wskazujące na ostre zapalenie gruczołu krokowego,</p> <p>-pacjenci po amputacji palców.</p>
<b>Opis przypadku</b>					
<b>Chen i wsp. 2007 [29]</b>	<p>Badanie opisowe-opis przypadku, typ IVD<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p>	<p>Pacjent z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</p> <p>Dutasteryd; N=1.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji – 20 miesięcy.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <p>-ustąpienie objawów krwimoczny występującego po stosunku płciowym.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia i wykluczenia:</u> nie dotyczy.</p>
<b>Badania nieopublikowane, których wyniki opublikowano na stronach rejestru badań klinicznych</b>					
<b>Badanie [30]</b>	<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy IV, przeprowadzone w Wietnamie, typ IID<sup>^</sup>.</p>	<p>Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</p> <p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd:</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <p>- zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych</p>	<p>Badania nie ukończyło 7 pacjentów, w tym jeden chory został</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>-mężczyźni w wieku <math>\geq 50</math> lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH),</p> <p>-początkowy wynik <math>\geq 12</math> punktów w skali IPSS,</p>

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okres obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Czas trwania badania: czerwiec 2012–marzec 2015.</p> <p>Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i>.</p> <p><u>Badanie nieopublikowane.</u></p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p>N=59.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę + tamsulozyna w dawce 0,4 mg podawana raz na dobę.</p> <p>Okres leczenia – 6 miesięcy; obserwacji – 7 miesięcy.</p>	<p>(LUTS), związanych z BPH,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-maksymalny przepływ cewkowy (Qmax),</li> <li>-stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA).</li> </ul> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>utracony z badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-objętość gruczołu krokowego <math>\geq 30</math> ml oceniana w ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS),</li> <li>-całkowite stężenie osoczkowego PSA <math>\geq 1,5</math> ng/ml i <math>\leq 10</math> ng/ml,</li> <li>-maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) <math>&gt; 5</math> ml/s <math>\leq 15</math> ml/s,</li> <li>-objętość moczu zalegającego po mikcji <math>&lt; 150</math> ml,</li> <li>-wyrażenie chęci i możliwość poddania się procedurom medycznym podczas badania,</li> <li>-pismemna zgodna na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obecna diagnoza nowotworu gruczołu krokowego lub jego obecność w historii choroby,</li> <li>-wcześniejszy zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego,</li> <li>-cytoskopia z użyciem sztywnych lub giętkich instrumentów w okresie 7 dni przed włączeniem do badania,</li> <li>-epizod ostrego zatrzymania moczu w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>-inne niż BPH przyczyny objawów ze strony dróg moczowych lub zaburzeń przepływu cewkowego,</li> <li>- obecna diagnoza nowotworu piersi lub jego obecność w historii choroby,</li> <li>-stosowanie inhibitorów 5-<math>\alpha</math>-reduktazy, leków o właściwościach anti-androgenicznych, powodujących ginekomastię lub wpływających na objętość gruczołu krokowego w okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie,</li> <li>-stosowanie dutasteredu i metronidazolu w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie,</li> <li>-jednoczesne stosowanie sterydów anabolicznych, stosowanie fitoterapii na 2 tygodnie przed włączeniem do badania,</li> <li>-stosowanie jakichkolwiek <math>\alpha</math>-adrenergicznych blokerów na 2 tygodnie przed włączeniem do badania lub konieczność ich stosowania w trakcie badania (za wyjątkiem tamsulozyny),</li> <li>-stosowanie jakichkolwiek <math>\alpha</math>-adrenergicznych/antycholinergicznych lub cholinergicznych agonistów (w okresie 48 godzin od wszelkich badań uroflowmetrycznych),</li> <li>-jednoczesne stosowanie leków wchodzących w interakcje z dutasterydem/tamsulozyną,</li> <li>-zaburzenia funkcji nerek, zaburzenia funkcji wątroby,</li> <li>-nowotwór w historii choroby inny niż podstawnocomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry w okresie 5 lat przed włączeniem do badania,</li> <li>-nadużywanie leków lub alkoholu,</li> <li>-niekontrolowane, poważne i współistniejące choroby,</li> <li>-nieskuteczne leczenie dutasterydem, finasterydem lub tamsulozyną w historii choroby.</li> </ul>
<b>Badanie [31]</b>	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy IV, przeprowadzone w Stanach	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - zmiana nasilenia objawów ze strony	Badania nie ukończyło 9 pacjentów, w tym	<u>Kryteria włączenia:</u> -mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), potwierdzonym klinicznie (diagnoza obejmowała historię choroby i

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Zjednoczonych, typ IID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: wrzesień 2005–lipiec 2009.</p> <p>Sponsor: <i>Siami</i>.</p> <p>Badanie nieopublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> Dutasteryd+tamsulozyna: N=63.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę + tamsulozyna w dawce 0,4 mg podawana raz na dobę przez 3 miesiące, następnie chorych namawiano do odstawienia tamsulozyny i kontynuacji leczenia dutasterydem w monoterapii.</p> <p>Okres leczenia – 12 miesięcy, obserwacji – 13 miesięcy.</p>	<p>dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-maksymalny przepływ cewkowy (Qmax),</li> <li>-stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA),</li> <li>-ocena w skali ang. <i>BPH Impact Index</i>,</li> <li>-objętość moczu zalegającego po mikcji.</li> </ul> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>jeden chory został utracony z badania.</p>	<p>badanie fizykalne – w tym badanie <i>per rectum</i>),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-początkowy wynik <math>\geq 12</math> punktów w skali IPSS,</li> <li>-objętość gruczołu krokowego <math>\geq 30</math> cm<sup>3</sup> oceniana w ultrasonografii przezodbytnicznej (TRUS),</li> <li>-całkowite stężenie osocznego PSA <math>\geq 1,5</math> ng/ml,</li> <li>-maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) <math>\geq 5</math> ml/s <math>\leq 15</math> ml/s,</li> <li>-minimalna objętość wydalonego moczu <math>\geq 125</math> ml mierzona w dwóch pomiarach,</li> <li>-wyrażenie chęci i możliwość poddania się procedurom medycznym podczas badania,</li> <li>-pismemna zgodna na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowite stężenie osocznego PSA &gt;10 ng/ml,</li> <li>-obecna diagnoza nowotworu gruczołu krokowego lub jego obecność w historii choroby,</li> <li>-wcześniejszy zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego lub inne inwazyjne metody leczenia BPH,</li> <li>-cytoskopia z użyciem sztywnych lub giętkich instrumentów w okresie 7 dni przed włączeniem do badania,</li> <li>-epizod ostrego zatrzymania moczu w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>-objętość moczu zalegającego po mikcji &gt;250 ml,</li> <li>-inne niż BPH przyczyny objawów ze strony dróg moczowych lub zaburzeń przepływu cewkowego,</li> <li>- obecna diagnoza nowotworu piersi lub jego obecność w historii choroby,</li> <li>-stosowanie inhibitorów 5-<math>\alpha</math>-reduktazy, leków o właściwościach anti-androgenicznych, powodujących ginekomastię w okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie,</li> <li>-stosowanie dutasterydu w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie lub przewlekłe stosowanie metronidazolu,</li> <li>-jednoczesne stosowanie sterydów anabolicznych,</li> <li>-stosowanie fitoterapii na 2 tygodnie przed włączeniem do badania,</li> <li>-stosowanie jakichkolwiek <math>\alpha</math>-adrenergicznych blokerów na 2 tygodnie przed włączeniem do badania,</li> <li>-stosowanie jakichkolwiek <math>\alpha</math>-adrenergicznych/antycholinergicznych lub cholinergicznych agonistów (w okresie 48 godzin od wszelkich badań uroflowmetrycznych),</li> <li>-nadwrażliwość na <math>\alpha/\beta</math>-adrenergiczne blokery lub inhibitory 5-<math>\alpha</math>-reduktazy,</li> <li>-jednoczesne stosowanie leków wchodzących w interakcje z tamsulozyną,</li> <li>- zaburzenia funkcji wątroby,</li> <li>-nowotwór w historii choroby inny niż podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry w okresie 2 lat przed włączeniem do badania,</li> <li>-obecne w historii choroby, mogące wpływać na wyniki lub stanowić dodatkowe ryzyko dla pacjenta,</li> <li>-niekontrolowane, poważne i współistniejące choroby,</li> </ul>



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					-nadużywanie leków lub alkoholu w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania, -uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, -nieskuteczne leczenie dutasterydem lub finasterydem w historii choroby.
<b>Badanie [32]</b>	Badanie opisowe, otwarte, seria przypadków, przeprowadzone w Korei, typ IVA <sup>^</sup> .  Czas trwania badania: grudzień 2004–lipiec 2010.  Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i> .  <u>Badanie nieopublikowane.</u>  Ocena w skali NICE: 6 punktów.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).  <u>Grupa badana:</u> Dutasteryd: N=3977.  <u>Schemat leczenia:</u> dutasteryd podawany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL – 0,5 mg.  Okres leczenia i obserwacji – 6 miesięcy.	Ocena profilu bezpieczeństwa.	Badania nie ukończyło 107 pacjentów.	<u>Kryteria włączenia:</u> -koreańscy pacjenci przyjmujący dutasteryd zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> -kobiety, dzieci i młodzież, -pacjenci z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5- $\alpha$ -reduktazy lub inne składniki leku.
<b>Badania nierandomizowane dutasteryd w monoterapii lub terapii złożonej z różnymi <math>\alpha</math>-blokerami – dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>					
<b>Badanie Hagberg i wsp. 2016 [43]-[45]</b>	Obserwacyjne badanie kliniczno-kontrolne, oparte na danych pochodzących z brytyjskiej bazy danych medycznych, typ IIIE <sup>^</sup> .  Czas zbierania danych: styczeń 1992–grudzień 2011.  Sponsor: <i>grant (5R21DK100820-02) from the United States National Institutes of Health/National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.</i>  <u>Badanie opublikowane.</u>  Ocena w skali NOS: wysoka.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) oraz pacjenci z łysieniem.  <b>W niniejszej analizie rozpatrywano jedynie grupę pacjentów z BPH.</b>  <u>Grupa badana:</u> pacjenci z zaburzeniami erekcji; N=5 768.  <u>Grupa kontrolna:</u> pacjenci bez zaburzeń erekcji dopasowani do chorych z grupy badanej: N=23 060.  <u>Schemat leczenia</u> inhibitory 5- $\alpha$ reduktazy w monoterapii (dutasteryd lub finasteryd) lub w terapii złożonej z $\alpha$ -blokerami (alfuzosyna, doksazosyna, indoramin, prazosyna, terazosyna, tamsulozyna) lub $\alpha$ -blokerami w monoterapii.	<u>Profil bezpieczeństwa:</u> -zaburzenia erekcji.	Z powodu diagnozy raka z badania wykluczono 46 pacjentów.	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), zarejestrowani w brytyjskiej medycznej bazie danych (ang. <i>UK Clinical Practice Research Datalink</i> ), -wiek co najmniej 40 lat, -brak leczenia i zaburzeń seksualnych w okresie 3 lat przed włączeniem do badania.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Okres leczenia – nie podano; okres obserwacji – do 20 lat.			

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996. \*W badaniu wykorzystano metodę ang. *propensity score matching*, która oparta jest o dokładne dopasowanie wg cech i ma na celu utworzenie grupy kontrolnej, składającej się z pacjentów w jak największym stopniu podobnych do tych, którzy znaleźli się w grupie badanej [128].

Charakterystykę analiz zbiorczych oraz opis włączonych pacjentów przedstawiono w rozdziale 14.6, w którym podano też charakterystykę pacjenta opisanego w badaniu [29].

W badaniu Ravish i wsp. 2007 [4] oraz anglojęzycznym abstrakcie badania Li i wsp. 2013 [6] nie podano charakterystyki początkowej pacjentów włączonych do badania. W badaniu Mohanty i wsp. 2006 [7] również nie podano charakterystyki początkowej pacjentów włączonych do badania, zaznaczając jedynie, że wyjściowe cechy demograficzne pacjentów były podobne w obydwu analizowanych grupach. Podobnie, w abstrakcie Hagerty i wsp. 2004 [9] nie podano charakterystyki początkowej pacjentów włączonych do badania, zaznaczając jedynie, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w początkowym stężeniu PSA i wieku chorych.

Tabela 45. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT o akronimie EPICS [1]-[3].

Cecha		Referencja [1]				
		Faza podwójnie maskowana		Faza otwarta		
		Grupa badana (dutasteryd) N=813	Grupa kontrolna (finasteryd) N=817	Łącznie N=448	Finasteryd następnie dutasteryd N=226	Dutasteryd następnie dutasteryd N=222
<b>Średni±SD wiek, lata</b>		66,8±7,18	66,9±7,37	67,0±7,28	67,0±7,21	67,0±7,36
<b>Rasa/grupa etniczna, n (%)</b>	<b>biała</b>	729 (90)	719 (88)	401 (90)	200 (88)	201 (91)
	<b>czarna</b>	8 (<1)	13 (2)	9 (2)	6 (3)	3 (1)
	<b>azjatycka</b>	32 (4)	35 (4)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	<b>hiszpańska</b>	28 (3)	29 (4)	31 (7)	16 (7)	15 (7)
	<b>inna</b>	16 (2)	21 (3)	6 (1)	4 (2)	2 (<1)
<b>Średni±SD wynik w skali AUA-SI</b>		16,7±5,75	16,5±5,49	-	-	-
<b>Średni±SD Qmax [ml/s]</b>		10,1±3,46	10,0±3,38	-	-	-
<b>Średnia±SD PVR [ml]</b>		69,0±63,55	66,5±61,78	-	-	-
<b>Średnie±SD stężenie PSA [ng/ml]</b>		4,3±2,26	4,3±2,16	-	-	-

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Średnia±SD objętość gruczołu krokowego [cm<sup>3</sup>]</b>	54,2±21,90	52,4±19,37	-	-	-
<b>Średni±SD czas trwania objawów BPH, lata</b>	4,4±3,99	4,3±4,48	4,3±3,81	4,4±3,81	4,3±3,82

Tabela 46. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT o akronimie ARIA2001 [5].

Cecha	Referencja [5]	
	Grupa badana (dutasteryd: N=285) i kontrolne (finasteryd: N=55 i placebo: N=59); ogółem N=399	
<b>Średni wiek, lata</b>	62,6-65,5	
<b>Średnia objętość gruczołu krokowego [cm<sup>3</sup>]</b>	41,9-47,3	

Tabela 47. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT Jeong i wsp. 2009 [8].

Cecha	Referencja [8]		
	Dutasteryd + alfuzosyna/tamsulozyna; N=60	Finasteryd + alfuzosyna/tamsulozyna; N=60	wartość p
<b>Średni±SD wiek, lata</b>	62,62±6,42	62,73±6,79	0,650
<b>Liczba pacjentów, która ukończyła badanie, n</b>	40	37	-
<b>Średnia±SD objętość gruczołu krokowego [cm<sup>3</sup>]</b>	39,22±12,27	39,78±9,30	0,763
<b>Średnie±SD stężenie PSA [ng/ml]</b>	1,85±1,31	1,83±1,19	0,615
<b>Średni±SD ogólny wynik w skali IPSS</b>	18,77±5,85	18,62±5,97	0,555

Tabela 48. Charakterystyka populacji włączonej do retrospektywnego badania obserwacyjnego Kaplan i wsp. 2012 [10].

Cecha	Referencja [10]		
	Dutasteryd; N=211	Finasteryd; N=197	
<b>Średni±SD wiek, [lata]</b>	58,7±6,7		
<b>Rasa, %</b>	kaukaska	49,8	52,1
	czarna	21,2	19,3
	hiszpańska	26,4	25,3
	azjatycka	2,6	3,3
<b>Średni±SD wynik w skali IPSS</b>	16,3 ± 3,7	15,9 ± 3,3	
<b>Średnia±SD objętość gruczołu krokowego, [ml]</b>	57,6 ± 13,3	58,7 ± 15,8	
<b>Średni±SD Qmax, [ml/s]</b>	10,3 ± 2,4	10,4 ± 2,1	
<b>Średnia±SD PVR, [ml]</b>	59 ± 16,7	68 ± 17,3	
<b>Średnie±SD stężenia PSA [ng/ml]</b>	4,8 ± 3,1	4,5 ± 3,3	

<b>Wcześniejsze stosowanie <math>\alpha</math>-blokerów, %</b>	84	68
--	----	----

Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kuiper i wsp. 2016 [11]\*.

Cecha		Referencja [11]			
		Dutasteryd w monoterapii; n (%) N=3 147	Dutasteryd w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem; n (%) N=8 675	Finasteryd w monoterapii; n (%) N=2 264	Finasteryd w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem; n (%) N=3 517
Wiek w momencie włączenia do badania [lata]	50-54	150 (5)	330 (4)	172 (8)	148 (4)
	55-59	320 (10)	860 (10)	255 (11)	371 (11)
	60-64	468 (15)	1 541 (18)	341 (15)	577 (16)
	65-79	1 659 (53)	4 681 (54)	1 101 (49)	1 847 (53)
	80-84	330 (10)	848 (10)	246 (11)	378 (11)
	85-89	169 (5)	348 (4)	101 (4)	151 (4)
	$\geq 90$	51 (2)	67 (1)	48 (2)	45 (1)
	<b>średnia <math>\pm</math> SD</b>	70 $\pm$ 10	70 $\pm$ 9	69 $\pm$ 10	70 $\pm$ 9
Osoba przepisująca pierwszy raz inhibitor 5-ARI	urolog	1 705 (54)	5 053 (58)	653 (29)	1 412 (40)
	lekarz ogólny	1 063 (34)	2 242 (26)	1 275 (56)	1 546 (44)
	inna osoba	379 (12)	1 380 (16)	336 (15)	559 (16)
<b>Wcześniejsze leczenie urologiczne</b>		2 055 (65)	6 164 (71)	943 (42)	1 946 (55)
Kamienie nerkowe lub kamienie w pęcherzu moczowym w historii choroby		50 (2)	148 (2)	16 (1)	48 (1)
Choroby współtowarzyszące	nadciśnienie	1 653 (53)	4 444 (51)	1 116 (49)	1 771 (50)
	hipercholesterolemia	1 060 (34)	2 948 (34)	662 (29)	1 094 (31)
	cukrzyca typu I	42 (1)	113 (1)	50 (2)	73 (2)
	cukrzyca typu II	322 (10)	930 (11)	209 (9)	372 (11)
	choroba Parkinsona	42 (1)	148 (2)	41 (2)	50 (1)
	stwardnienie rozsiane	1 (<0,5)	1 (<0,5)	0 (0)	2 (<0,5)
Wynik oceniający przewlekłą chorobę	0-3	1 402 (45)	3 987 (46)	1 137 (50)	1 634 (46)
	4-7	939 (30)	2 516 (29)	619 (27)	1 017 (29)
	$\geq 8$	806 (26)	2 172 (25)	508 (22)	866 (25)
	<b>średnia <math>\pm</math> SD</b>	5 $\pm$ 4	5 $\pm$ 4	4 $\pm$ 4	5 $\pm$ 4
Przestrzeganie przyjmowania 5-ARI (ang. <i>adherence</i> ) [średnia $\pm$ SD]		84 $\pm$ 13	85 $\pm$ 13	81 $\pm$ 14	84 $\pm$ 13
Okres obserwacji po rozpoczęciu	$\geq 1$	2 264 (100)	3 517 (100)	3 147 (100)	8 675 (100)
	$\geq 2$	1 906 (84)	2 975 (85)	2 361 (75)	6 395 (74)

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



leczenia	≥3	1 596 (70)	2 463 (70)	1 700 (54)	4 526 (52)
	≥4	1 291 (57)	1 991 (57)	1 115 (35)	2 972 (34)
	≥5	970 (43)	1 490 (42)	618 (20)	1 715 (20)

\*przedstawiono wyniki dla pacjentów leczonych dutasterylem lub finasterylem w monoterapii.

Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania Issa i wsp. 2007 [12].

Cecha		Referencja [12]		
		Ogółem; N=1 992	Dutasteryd w skojarzeniu z α-blokerami; N=366	Finasteryd w skojarzeniu z α-blokerami; N=1 626
Wiek (lata); n (%)	50-55	363 (18,2)	78 (21,3)	285 (17,5)
	56-64	1087 (54,6)	250 (68,3)	837 (51,5)
	>65	542 (27,2)	38 (10,4)	504 (31,0)
Stadium powiększenia gruczołu krokowego, n (%)	1	1885 (94,6)	348 (95,1)	1537 (94,5)
	2	87 (4,4)	11 (3,0)	76 (4,7)
	3+	20 (1,0)	7 (1,9)	13 (0,8)
Wiek (lata); [średnia±SD]		62,8±9,2	59,9±6,8	63,4±9,5*
Choroby współtowarzyszące oceniane w ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> [średnia±SD]		0,8±1,4	0,7±1,4	0,8±1,3
Krwimocz, n (%)		233 (11,7)	54 (14,8)	179 (11,0)**
Kamica pęcherza moczowego, n (%)		82 (4,1)	21 (5,7)	61 (3,8)
Stosowanie α-blokerów, n (%)	rozpoczęte przed terapią 5-ARI	1481 (74,3)	272 (74,3)	1209 (74,4)
	rozpoczęte wraz z 5-ARI	511 (25,7)	94 (25,7)	417 (25,6)

\*p<0,0001.\*\*p=0,0446.

Tabela 51. Charakterystyka populacji włączonej do badania Naslund i wsp. 2007 [13].

Cecha		Referencja [13]		
		Ogółem; N=2 443	Dutasteryd w skojarzeniu z α-blokerami; N=503	Finasteryd w skojarzeniu z α-blokerami; N=1 940
Wiek (lata); n (%)	50-55	421 (17,2)	103 (20,5)	318 (16,4)
	56-64	1378 (56,4)	346 (68,8)	1032 (53,2)
	>65	644 (26,4)	54 (10,7)	590 (30,4)
Stadium powiększenia gruczołu krokowego, n (%)	1	2216 (90,7)	453 (90,1)	1763 (90,9)
	2	132 (5,4)	24 (4,8)	108 (5,6)
	3+	95 (3,9)	26 (5,2)	69 (3,6)
Wiek (lata); [średnia±SD]		62,8±9,0	60,1±6,8	63,5±9,4

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



<b>Choroby współtowarzyszące oceniane w ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> [średnia±SD]</b>	0,9±1,6	0,8±1,6	0,9±1,6
<b>Stosowanie α-blokerów, n (%)</b>	<b>rozpoczęte przed terapią 5-ARI</b>	1989 (81,4)	403 (80,1)
	<b>rozpoczęte wraz z 5-ARI</b>	454 (18,6)	100 (19,9)
<b>Stosowanie α-blokerów przed rozpoczęciem 5-ARI, średnia liczba dni</b>	90,0	85,6	91,2

Tabela 52. Charakterystyka populacji włączonej do badania Cindolo i wsp. 2013 [14].

Cecha		Referencja [14]			
		przed dopasowaniem			
		Ogółem; N=8 132	Dutasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z α-blokerami; N=1 021	Finasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z α-blokerami; N=7 111	% standaryzowanej różnicy*
<b>Mediana wieku, lata [zakres międzykwartylowy], n (%)</b>		73 [66; 79]	72 [66; 78]	73 [66; 79]	-
<b>Wiek (lata); średnia±SD</b>		72,56±8,95	72,07±8,51	72,63±9,01	-6,3901
<b>Wiek (lata); n (%)</b>	<b>40-55</b>	272 (3,34)	27 (2,64)	245 (3,45)	-4,6625
	<b>56-65</b>	1 495 (18,38)	202 (19,78)	1 293 (18,18)	4,0843
	<b>66-75</b>	3 213 (39,51)	428 (41,92)	2 785 (39,16)	5,6135
	<b>76-85</b>	2 635 (32,40)	312 (30,56)	2 323 (32,67)	-4,5379
	<b>&gt;85</b>	517 (6,36)	52 (5,09)	465 (6,54)	-6,1817
<b>Wynik w skali ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i>; n (%)</b>	<b>0</b>	6 947 (85,43)	870 (85,21)	6 077 (85,46)	-0,7027
	<b>1-2</b>	756 (9,30)	97 (9,50)	659 (9,27)	0,7996
	<b>≥3</b>	429 (5,28)	54 (5,29)	375 (5,27)	0,0689
<b>Wcześniejsza hospitalizacja z powodu BPH (nie związana z zabiegiem chirurgicznym); n (%)</b>		450 (5,53)	73 (7,15)	377 (5,30)	7,6548
<b>Wcześniejszy zabieg chirurgiczny z powodu BPH; n (%)</b>		63 (0,77)	11 (1,08)	52 (0,73)	3,6568
<b>Wcześniejsze komplikacje związane z BPH (stanowiące czynniki ryzyka); n (%)</b>		259 (3,18)	38 (3,72)	221 (3,11)	3,3812
<b>Wcześniejsza terapia α-blokerami; n (%)</b>		1 614 (19,85)	131 (12,83)	1 483 (20,86)	-21,566
Cecha		po dostosowaniu (ang. <i>propensity score matching</i> )			
		Dutasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z α-blokerami; N=1 021	Finasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z α-blokerami; N=1 021		% standaryzowanej różnicy*
<b>Mediana wieku, lata [zakres międzykwartylowy], n (%)</b>		72 [66; 78]	72 [66; 78]		-
<b>Wiek (lata); średnia±SD</b>		72,07±8,51	72,04±8,53		0,3521

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Wiek (lata); n (%)</b>	<b>40-55</b>	27 (2,64)	29 (2,84)	-1,1995
	<b>56-65</b>	202 (19,78)	198 (19,39)	0,9871
	<b>66-75</b>	428 (41,92)	432 (42,31)	-0,7935
	<b>76-85</b>	312 (30,56)	311 (30,46)	0,2127
	<b>&gt;85</b>	52 (5,09)	51 (5,00)	0,4475
<b>Wynik w skali ang. Charlson Comorbidity Index; n (%)</b>	<b>0</b>	870 (85,21)	863 (84,52)	1,91
	<b>1-2</b>	97 (9,50)	104 (10,19)	-2,30
	<b>≥3</b>	54 (5,29)	54 (5,29)	0
<b>Wcześniejsza hospitalizacja z powodu BPH (nie związana z zabiegiem chirurgicznym); n (%)</b>		73 (7,15)	71 (6,95)	0,76
<b>Wcześniejszy zabieg chirurgiczny z powodu BPH; n (%)</b>		11 (1,08)	10 (0,98)	0,97
<b>Wcześniejsze komplikacje związane z BPH (stanowiące czynniki ryzyka); n (%)</b>		38 (3,72)	36 (3,53)	1,04
<b>Wcześniejsza terapia α-blokerami; n (%)</b>		131 (12,83)	130 (12,73)	0,29

\*standaryzowana różnica większa niż 10% oznacza znaczną nierównowagę w analizowanej zmiennej pomiędzy grupami.

Tabela 53. Charakterystyka populacji włączonej do badania Cindolo i wsp. 2013 [15].

Cecha	Referencja [15]			
	przed dopasowaniem			
	Dutasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z α-blokerami; N=6 425	Finasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z α-blokerami; N=7 111	% standaryzowanej różnicy*	
<b>Wiek (lata); średnia±SD</b>	71,62±8,46	72,25±9,14	-7,1538	
<b>Wiek (lata); n (%)</b>	<b>40-55</b>	178 (2,80)	509 (3,86)	-5,9106
	<b>56-65</b>	2647 (41,61)	4917 (37,26)	8,8940
	<b>66-75</b>	2589 (40,69)	5254 (39,82)	1,7876
	<b>76-85</b>	948 (14,90)	2515 (19,06)	-11,0948
<b>Wynik w skali ang. Charlson Comorbidity Index; n (%)</b>	<b>0</b>	5312 (83,50)	10945 (82,95)	1,4657
	<b>1-2</b>	686 (10,78)	1397 (10,59)	0,6326
	<b>≥3</b>	364 (5,72)	853 (6,46)	-3,1069
<b>Wcześniejsza hospitalizacja z powodu BPH (nie związana z zabiegiem chirurgicznym); n (%)</b>		533 (8,38)	924 (7,00)	5,1632
<b>Wcześniejszy zabieg chirurgiczny z powodu BPH; n (%)</b>		32 (0,50)	39 (0,30)	3,2896
<b>Wcześniejsze komplikacje związane z BPH</b>		272 (4,28)	583 (4,42)	-0,7011

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



(stanowiące czynniki ryzyka); n (%)				
Wcześniejsza terapia $\alpha$ -blokerami; n (%)		3893 (61,19)	5519 (41,83)	39,4960
po dostosowaniu (ang. <i>propensity score matching</i> )				
Cecha		Dutasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z $\alpha$ -blokerami; N=6 362	Finasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z $\alpha$ -blokerami; N=6 362	% standaryzowanej różnicy*
Wiek (lata); <i>średnia</i> ±SD		71,62±8,46	71,68±8,42	0,71092
Wiek (lata); n (%)	40-55	178 (2,80)	175 (2,75)	0,28712
	56-65	2647 (41,61)	2641 (41,51)	0,19137
	66-75	2589 (40,69)	2589 (40,69)	0,00000
	76-85	948 (14,90)	957 (15,04)	-0,39649
Wynik w skali ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> ; n (%)	0	5312 (83,50)	5294 (83,21)	0,75957
	1-2	686 (10,78)	695 (10,92)	-0,45479
	≥3	364 (5,72)	373 (5,86)	-0,6056
Wcześniejsza hospitalizacja z powodu BPH (nie związana z zabiegiem chirurgicznym); n (%)		533 (8,38)	528 (8,30)	0,28427
Wcześniejszy zabieg chirurgiczny z powodu BPH; n (%)		32 (0,50)	19 (0,30)	3,23449
Wcześniejsze komplikacje związane z BPH (stanowiące czynniki ryzyka); n (%)		272 (4,28)	292 (4,59)	-1,52745
Wcześniejsza terapia $\alpha$ -blokerami; n (%)		3893 (61,19)	3890 (61,14)	0,09675

\*standaryzowana różnica większa niż 10% oznacza znaczną nierównowagę w analizowanej zmiennej pomiędzy grupami.

Tabela 54. Charakterystyka populacji włączonej do badania DerSarkissian i wsp. 2016 [16].

Cecha		Referencja [16]		
		Dutasteryd + $\alpha$ -bloker; N=4 125	Finasteryd + $\alpha$ -bloker; N=2 778	wartość p
Średni±SD wiek, lata [mediana]		64,8 ± 9,1 [63,0]	67,5 ± 10,2 [65,0]	< 0,001
Rejon geograficzny, n (%)	północno-środkowy	1 252 (30,4)	852 (30,7)	0,778
	północno-wschodni	508 (12,3)	397 (14,3)	0,017
	południowy	1 722 (41,7)	848 (30,5)	< 0,001
	zachodni	627 (15,2)	669 (24,1)	< 0,001
	nieznany	16 (0,4)	12 (0,4)	0,777
Rok rozpoczęcia leczenia, n (%)	2004	45 (1,1)	75 (2,7)	< 0,001
	2005	109 (2,6)	83 (3,0)	0,392
	2006	246 (6,0)	107 (3,9)	< 0,001
	2007	575 (13,9)	318 (11,4)	0,002



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



	2008	517 (12,5)	326 (11,7)	0,321
	2009	598 (14,5)	432 (15,6)	0,228
	2010	672 (16,3)	601 (21,6)	< 0,001
	2011	942 (22,8)	504 (18,1)	< 0,001
	2012	421 (10,2)	332 (12,0)	0,023
Rodzaj stosowanego $\alpha$ -bloкера, n (%)	alfuzosyna	489 (11,9)	191 (6,9)	< 0,001
	doksazosyna	64 (1,6)	252 (9,1)	< 0,001
	tamsulozyna+dutasteryd	1 306 (31,7)	0 (0,0)	< 0,001
	tamsulozyna	2 201 (53,4)	2 030 (73,1)	< 0,001
	terazosyna	65 (1,6)	305 (11,0)	< 0,001
Poszczególne objawy zawarte w skali IPSS, n (%)	uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza	179 (4,3)		0,092
	częstomocz	367 (8,9)	214 (7,7)	0,080
	mikcja przerywana	16 (0,4)	16 (0,6)	0,259
	parcia naglące	65 (1,6)	43 (1,5)	0,927
	słaby strumień moczu	133 (3,2)	49 (1,8)	< 0,001
	wyczekiwanie na mikcję	3 (0,1)	1 (0,0)	0,653
	nokturia	285 (6,9)	127 (4,6)	< 0,001
Liczba objawów w skali IPSS, n (%)	0	-	-	0,002
	1	628 (15,2)	349 (12,6)	-
	2	127 (3,1)	68 (2,4)	-
	3	37 (0,9)	17 (0,6)	-
	4	10 (0,2)	3 (0,1)	-
	5	3 (0,1)	0 (0,0)	-
Średni $\pm$ SD czas od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia, dni [mediana]		76,9 $\pm$ 95,6 [35,0]	82,0 $\pm$ 98,3 [36,0]	0,696
Stadium BPH, n (%)	1,1	1 847 (44,8)	979 (35,2)	< 0,001
	1,2	211 (5,1)	142 (5,1)	0,995
	2,1	57 (1,4)	26 (0,9)	0,096
	2,2	14 (0,3)	16 (0,6)	0,143
	3,1	42 (1,0)	32 (1,2)	0,597
	3,2	16 (0,4)	19 (0,7)	0,089
	3,3	1 (0,0)	2 (0,1)	0,569
	brak diagnozy BPH	1 937 (47,0)	1 562 (56,2)	< 0,001

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Średni±SD wynik w skali ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> ; [mediana]	0,8 ± 1,3 [0,0]	1,0 ± 1,5 [0,0]	< 0,001
Krwiomocz, n (%)	505 (12,2)	384 (13,8)	0,055
Zaburzenia funkcji pęcherza moczowego, n (%)	36 (0,9)	28 (1,0)	0,565
Nietrzymanie moczu, n (%)	78 (1,9)	73 (2,6)	0,040
Kamica pęcherza moczowego, n (%)	209 (5,1)	152 (5,5)	0,459
Średnia±SD liczba wizyt urologicznych; [mediana]	10,7 ± 28,5 [0,0]	7,9 ± 30,2 [0,0]	< 0,001
Średnia±SD liczba dni od rozpoczęcia leczenia α-blokerem do rozpoczęcia leczenia 5-ARI; [mediana]	2,4 ± 6,8 [0,0]	3,2 ± 7,6 [0,0]	< 0,001

Tabela 55. Charakterystyka populacji włączonej do badania Choi i wsp. 2010 [17].

Cecha	Referencja [17]		
	Dutasteryd + alfuzosyna; N=83	Finasteryd + alfuzosyna; N=136	
Objętość gruczołu krokowego [g]; [średnia±SD]	38,5±14,2	37,3±21,7	
Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) [ng/ml]; [średnia±SD]	2,27±2,15	2,32±2,93	
Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) [ml/s]; [średnia±SD]	13,5±6,3	14,2±6,8	
Objętość oddawanego moczu [ml]; [średnia±SD]	207,1±130,7	206,7±131,5	
Objętość moczu zalegającego po mikcji [ml]; [średnia±SD]	48,7±56,6	42,2±45,0	
Nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych oceniane w skali IPSS [średnia±SD]	ogólny wynik	15,7±7,6	14,5±8,0
	wynik dotyczący oceny jakości życia	2,8±0,7	2,7±0,6

Tabela 56. Charakterystyka populacji włączonej do badania Choi i wsp. 2012 [18].

Cecha	Referencja [18]		
	Grupa badana dutasteryd + α-bloker; N=225	Grupa kontrolna finasteryd + α-bloker; N=129	Wartość p
Wiek, lata; [średnia±SD]	66,7±9,4	67,6±9,6	0,46
Okres leczenia, miesiące; [średnia±SD]	16,1±3,3	15,4±3,1	0,82
Stosowany α-bloker, n (%)	alfuzosyna	39 (30,2%)	0,71
	tamsulozyna	149 (66,3%)	
Objętość gruczołu krokowego [g]; [średnia±SD]	55,8±20,1	55,0±21,1	0,43
Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) [ng/ml]; [średnia±SD]	1,9±1,3	2,0±1,4	0,28
Nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych oceniane w	19,1	18,9	0,62

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>skali IPSS; średnia</b>			
<b>Jakość życia; średnia</b>	3,3	3,2	0,90
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) [ml/s]; [średnia±SD]</b>	12,4±2,1	12,1±2,7	0,61
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji [ml]; [średnia±SD]</b>	54,0±38,2	59,8±37,5	0,14

Tabela 57. Charakterystyka populacji włączonej do badania Fenter i wsp. 2008 [19].

Cecha	Referencja [19]		
	Dutasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z $\alpha$ -blokerami; N=2 545	Finasteryd w monoterapii lub skojarzeniu z $\alpha$ -blokerami; N=2 545	wartość p
<b>Wcześniejsze stosowanie <math>\alpha</math>-blokerów, %</b>	45,7	46,4	0,63
<b>Wcześniejszy epizod ostrego zatrzymania moczu, %</b>	20,9	20,2	0,51
<b>Wiek (lata); [średnia±SD]</b>	73,4±6,4	73,3±6,3	0,45
<b>Choroby współtowarzyszące oceniane w ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> [średnia±SD]</b>	1,2±1,7	1,2±1,9	0,84
<b>Kamica pęcherza moczowego, %</b>	4,4	4,6	0,73
<b>Krwiomocz, %</b>	15,7	15,8	0,88
<b>Powikłania związane z BPH, %</b>	5,7	4,6	0,07
<b>Korzystanie z porady urologa, %</b>	66,5	64,3	0,11

Tabela 58. Charakterystyka populacji włączonej do badania Issa i wsp. 2008 [20].

Cecha	Referencja [20]			
	Ogółem; N=1 674	Dutasteryd w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerami; N=837	Finasteryd w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerami; N=837	wartość p
<b>Wiek (lata); [średnia±SD]</b>	73,4±6,31	73,5±6,31	73,4±6,32	0,7816
<b>Liczba wcześniejszych przepisani <math>\alpha</math>-blokerów</b>	0,81 (0,41)	0,81 (0,40)	0,81 (0,41)	0,9045
<b>Stosowanie uroselektywnego (tamsulozyna lub alfuzosyna) <math>\alpha</math>-blokerów, %</b>	67,7	66,5	68,9	0,2982
<b>Choroby współtowarzyszące oceniane w ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> [średnia±SD]</b>	1,16±1,72	1,17±1,66	1,15±1,78	0,8102
<b>Kamica pęcherza moczowego, %</b>	5	5	5	1,0000
<b>Krwiomocz, %</b>	13,8	13,6	14	0,8324
<b>Powikłania związane z BPH, %</b>	6,3	6,9	5,8	0,3687
<b>Korzystanie z porady urologa, %</b>	70,3	71,4	69,2	0,3380
<b>Wcześniejszy epizod ostrego zatrzymania moczu, %</b>	27	27,1	26,9	0,9127

**Tabela 59. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego, jednoramiennego badania Desgrandchamps i wsp. 2006 [21].**

Cecha		Referencja [21]
		Dutasteryd; N=366
Średni±SD wiek, lata		66±8,1
Średni±SD ogólny wynik w skali IPSS		15,3±6,4
Średni±SD wynik w skali ang. <i>BPH Impact Index</i>		5,1±2,9
Średni±SD wynik w skali VAS dotyczący oceny dolegliwości pacjentów		48,9±20,0
Średni±SD czas trwania objawów BPH, miesiące		43,1±39,4
Nasilenie objawów oceniane w skali IPSS, n (%)	łagodne (IPSS w zakresie 0-7)	48 (13)
	umiarkowane (IPSS w zakresie 8-19)	216 (59)
	poważne (IPSS w zakresie 20-35)	102 (28)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	ogółem	218 (60)
	α-blokery	113 (52)
	fitoterapia	62 (28)
	α-blokery i fitoterapia	35 (16)
	inne	8 (4)
Pacjenci aktywni seksualnie, n (%)		273 (75)
Wystąpienie w czasie 3 miesięcy poprzedzających badanie, n (%)	impotencji	107 (29)
	spadku libido	110 (30)
	zaburzeń ejakulacji	60 (17)

**Tabela 60. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego, jednoramiennego badania Matsukawa i wsp. 2014 [22].**

Cecha		Referencja [22]
		Dutasteryd; N=97
Średni±SD wiek, lata		68,8±7,4
Wiek, lata; n (%)	50-59	9
	60-69	42
	70-79	40
	≥80	6
Średnia±SD objętość gruczołu krokowego [ml]		57,6±21,2
Objętość gruczołu krokowego [ml]; n (%)	≥25- <40	19
	≥40- <60	38
	≥60- <80	25
	≥80	15

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Średnie±SD stężenie PSA [ng/ml]</b>		5,4±4,8
<b>Stężenie PSA [ng/ml]; n (%)</b>	<4	46
	≥4	51
<b>Średni±SD wynik w skali IPSS</b>		17,6±6,1
<b>Wynik w skali IPSS; n (%)</b>	<8	0
	≥8-<20	66
	≥20	31
<b>Średni±SD wynik w skali OABSS</b>		5,3±2,4
<b>Wynik w skali OABSS; n (%)</b>	OAB (+)	65
	OAB (-)	32
<b>Średni±SD wynik w skali BOOI</b>		65,1±25,6
<b>Wynik w skali BOOI; n (%)</b>	BOO (+)	84
	BOO (+/-)	13
	BOO (-)	0

BOO (+), BOOI>40; BOO (+/-), 20<BOOI≤40; BOO (-), BOOI≤20. OAB – ang. *overactive bladder*.

Tabela 61. Charakterystyka populacji włączonej do badania Shigehara i wsp. 2016 [23].

Cecha	Referencja [23]; dutasteryd [średnia±SD]		
	grupa 1; N=43	grupa 2; N=17	wartość p
<b>Całkowita objętość gruczołu krokowego (TPV) [ml]</b>	45,7±22,2	47,3±19,8	0,399
<b>Objętość gruczołaka (w strefie przejściowej stercza) [ml]</b>	26,3±16,6	23,3±14,5	0,263
<b>Stężenie testosteronu [ng/ml]</b>	4,69±1,58	4,19±1,15	0,126
<b>Stężenie dihydrotestosteronu [ng/ml]</b>	0,805±0,335	0,636±0,159	0,0275
<b>Stosunek stężenia dihydrotestosteronu do testosteronu</b>	0,175±0,057	0,157±0,038	0,0424
<b>Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) [ng/ml]</b>	6,29±5,64	7,76±5,44	0,0821
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) [ml/s]</b>	10,2±5,3	9,6±3,2	0,313
<b>Objętość oddawanego moczu (ang. <i>voided volume</i>; VV) [ml]</b>	181±135	160±73	0,282
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. <i>post-voided residual</i>; PVR) [ml]</b>	67±69	55±80	0,296
<b>Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych w oparciu o skalę IPSS</b>	15,3±7,7	15,5±6,9	0,469
<b>Zmiana oceny dolegliwości objawów choroby w oparciu o skalę OABSS</b>	5,6±3,7	4,2±3,3	0,0937

Tabela 62. Charakterystyka populacji włączonej do badania Maeda i wsp. 2018 [24].

Punkt końcowy	Referencja [24]; dutasteryd [średnia±SD]
---------------	--

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Wiek [lata]		71,3±7,8
Objętość gruczołu krokowego [ml]		48,7±24,2
Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) [ng/ml]		4,3±3,8
Wynik w skali IPSS		17,0±6,9
Wynik w skali OABSS		6,0±3,1
Wynik uzyskany w kwestionariuszu AMS	ogólny	34,9±10,2
	wynik w zakresie dotyczącej objawów psychicznych	7,3±3,1
	wynik w zakresie dotyczącej objawów somatycznych	13,8±4,5
	wynik w zakresie dotyczącej objawów seksualnych	13,8±4,5
Stężenie testosteronu [ng/ml]		4,00±1,20
Stężenie wolnego testosteronu [pg/ml]		7,7±2,4
Stężenie hormonu luteinizującego [mIU/ml]		8,7±7,5
Stężenie hormonu folikulotropowego [mIU/ml]		15,6±14,7
Stężenie prolaktyny [ng/ml]		8,5±5,3

Tabela 63. Charakterystyka populacji włączonej do badania Na i wsp. 2012 [25]-[26].

Cecha	Referencja [25]-[26]	
	Faza otwarta; średnia±SD	
	Dutasteryd w fazie RCT następnie dutasteryd w fazie otwartej N=97	Placebo w fazie RCT następnie dutasteryd w fazie otwartej N=108
Wiek, [lata]	65,28 ±7,25	65,87 ±7,95
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,16±2,23	23,82 ±2,21
Leczenie względem BPH – odsetek pacjentów	15,46	26,85
Objętość gruczołu krokowego (TPV) [cm <sup>3</sup> ]	48,22 ±28,90	42,09 ±16,67
Wynik w skali AUA-SI	17,57±5,24	18,43 ±5,62
Qmax [ml/s]	11,62 ±4,91	12,14±5,68
Osoczowy poziom PSA [ng/ml]	3,40 ±1,98	3,17±1,94

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 64. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego, jednoramiennego badania De Nunzio i wsp. 2017 [27].

Cecha	Referencja [27]	
	Dutasteryd; N=27	
Średni±SD wiek, mediana (zakres); [lata]	67±7 67 (61-73)	
Średni±SD BMI, mediana (zakres); [kg/m <sup>2</sup> ]	26,5±2,4 26,1 (25-28,6)	
Średni±SD wynik w skali IPSS, mediana (zakres)	15,2±5,3 14 (11-20)	
Średni±SD wynik w skali IPSS dotyczący fazy opróżniania, mediana (zakres)	9,78±3,8 10 (7-12)	
Średni±SD wynik w skali IPSS dotyczący fazy napełniania, mediana (zakres)	5,44±3,2 5 (3-9)	
Średnia±SD objętość gruczołu krokowego, mediana (zakres); [ml]	75,8±29,9 70 (50-90)	
Średni±SD Qmax, mediana (zakres); [ml/s]	9,1±2,8 8,8 (7,3-11)	
Średnia±SD objętość moczu zalegającego po mikcji, mediana (zakres); [ml]	73,7±65 70 (20-100)	
Średnia±SD grubość ściany pęcherza moczowego, mediana (zakres); [mm]	5,7±3 4,9 (3,5-7)	
Średnia±SD wartość wpuklania się gruczołu krokowego do pęcherza moczowego, mediana (zakres); [mm]	15,4±6,2 15 (10,5-20,1)	

Tabela 65. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego, jednoramiennego badania Kim i wsp. 2012 [28].

Cecha	Referencja [28]	
	Dutasteryd+tamsulozyna; N=142	
	średnia±SD	mediana (zakres)
Wiek, lata	66,6±8,7	68,0 (40,0 – 86,0)
Długość drugiego palca [cm]	7,228±0,512	7,196 (6,000 – 8,600)
Długość czwartego palca [cm]	7,604±0,521	7,515 (6,100 – 8,991)
Wskaźnik długości palców	0,951±0,042	0,950 (0,827 – 1,089)
Objętość gruczołu krokowego (PV) [ml]	51,9±21,7	44,8 (30,4 – 141,3)
Stężenie PSA [ng/ml]	3,09±3,33	1,77 (0,05 – 19,47)

**Tabela 66. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego, jednoramiennego badania nieopublikowanego [30].**

Cecha		Referencja [30]
		Dutasteryd + tamsulozyna; N=59
Średni±SD wiek, lata		66,5±8,37
Płeć, n	kobiety	0
	mężczyźni	59
Rasa azjatycka, n		59

**Tabela 67. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego, jednoramiennego badania nieopublikowanego [31].**

Cecha		Referencja [31]
		Dutasteryd+tamsulozyna; N=54 (pacjenci którzy ukończyli badanie)
Średni±SD wiek, lata		66,6±8,50
Płeć, n	kobiety	0
	mężczyźni	54
Średni±SD wynik w skali IPSS		19,8±5,86
Średni±SD Qmax, [ml/s]		10,14±2,64
Średnie±SD stężenia PSA [ng/ml]		4,70±3,01
Średnia±SD objętość gruczołu krokowego, [cm <sup>3</sup> ]		57,61±22,83
Średnia±SD objętość moczu zalegającego po mikcji, [ml]		82,33±58,36
Średni±SD wynik w skali ang. <i>BPH Impact Index</i>		6,31±3,11

**Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do prospektywnego badania nieopublikowanego [32].**

Cecha		Referencja [32]
		Dutasteryd; N=3 870 (pacjenci, którzy ukończyli badanie)
Średni±SD wiek, lata		67,3±9,1
Płeć, n	kobiety	0
	mężczyźni	3 870
Rasa koreańska, n		3 870



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 69. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hagberg i wsp. 2016 [43]-[45].

Cecha	Referencja [43]-[45]				wartość p	
	Ogółem; N=71 849 n (%)	Leczenie α-blokerami; N=60 280 n (%)	Inhibitory 5-α reduktazy; N=8 977 n (%)	Inhibitory 5-α reduktazy+α- blokery; N=2 592 n (%)		
Wiek w momencie włączenia do badania [lata]	40-49	3588 (5,0)	3400 (5,6)	161 (1,8)	27 (1,0)	<0,001
	50-59	12 288 (17,1)	11 057 (18,3)	980 (10,9)	251 (9,7)	
	60-69	22 228 (30,9)	18 883 (31,3)	2590 (28,8)	755 (29,1)	
	70-79	22 125 (30,8)	17 989 (29,8)	3224 (35,9)	912 (35,2)	
	80-89	10 538 (14,7)	8127 (13,5)	1829 (20,4)	582 (22,5)	
	≥90	1082 (1,5)	824 (1,4)	193 (2,2)	65 (2,5)	
Lata w których pacjenci zostali włączeni do badania	1992-94	3110 (4,3)	1995 (3,3)	1068 (11,9)	47 (1,8)	<0,001
	1995-99	12 213 (17,0)	9772 (16,2)	2286 (25,5)	155 (6,0)	
	2000-04	21 967 (30,6)	19 196 (31,8)	2356 (26,2)	415 (16,0)	
	2005-09	23 979 (33,4)	20 126 (33,4)	2516 (28,0)	1337 (51,6)	
	2010-11	10 580 (14,7)	9191 (15,3)	751 (8,4)	638 (24,6)	
Wartość BMI w momencie włączenia do badania	<18,5	796 (1,1)	639 (1,1)	122 (1,4)	35 (1,4)	<0,001
	18,5-24,9	22 395 (31,2)	18 571 (30,8)	2985 (33,3)	836 (32,3)	
	25-29,9	29 717 (41,4)	24 994 (41,5)	3631 (40,5)	1092 (42,1)	
	≥30	13 689 (19,1)	11 797 (19,6)	1425 (15,9)	467 (18,0)	
	nieznany	5255 (7,3)	4279 (7,1)	814 (9,1)	162 (6,3)	
Status palenia tytoniu w momencie włączenia do badania	niepalący	29 757 (41,4)	24 829 (41,2)	3951 (44,0)	977 (37,7)	<0,001
	palący	10 444 (14,5)	8874 (14,7)	1222 (13,6)	348 (13,4)	
	rzucenie palenia	26 631 (37,1)	22 452 (37,3)	3011 (33,5)	1168 (45,1)	
	nieznany	5017 (7,0)	4125 (6,8)	793 (8,8)	99 (3,8)	
Choroby współtowarzyszące w momencie włączenia do badania	objawy ze strony dolnych dróg moczowych	43 948 (61,2)	37 496 (62,2)	4740 (52,8)	1712 (66,1)	<0,001
	nadciśnienie	25 506 (35,5)	21 383 (35,5)	3095 (34,5)	1028 (39,7)	<0,001
	cukrzyca	7141 (9,9)	5963 (9,9)	869 (9,7)	309 (11,9)	0,002
	hiperlipidemia	11 200 (15,6)	9494 (15,8)	1230 (13,7)	476 (18,4)	<0,001
	choroba sercowo-naczyniowa	21 810 (30,4)	17 544 (29,1)	3356 (37,4)	910 (35,1)	<0,001
	miażdżyca tętnic	1431 (2,0)	1166 (1,9)	207 (2,3)	58 (2,2)	0,04
zespół metaboliczny	13 (0,0)	11 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)	nie obliczano	

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	<b>zaburzenie funkcji nerek/dializa</b>	4242 (5,9)	3399 (5,6)	564 (6,3)	279 (10,8)	<0,001
	<b>rak</b>	2922 (4,1)	2431 (4,0)	357 (4,0)	134 (5,2)	0,01
	<b>depresja</b>	6926 (9,6)	5956 (9,9)	758 (8,4)	212 (8,2)	<0,001
	<b>nadużywanie alkoholu</b>	2628 (3,7)	2263 (3,8)	270 (3,0)	95 (3,7)	0,002
	<b>nadużywanie leków</b>	455 (0,6)	389 (0,7)	52 (0,6)	14 (0,5)	0,63
<b>Stosowanie beta-blokerów w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania</b>		12 284 (17,1)	10 149 (16,8)	1626 (18,1)	509 (19,6)	<0,001
<b>Przetawienie pomiędzy inhibitorami 5-ARI lub dodanie 5-ARI lub <math>\alpha</math>-blokeru w okresie obserwacji</b>		15 172 (21,1)	11 153 (18,5)	2695 (30,0)	1324 (51,1)	<0,001

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



#### 14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) odnaleziono 8 badań nieopublikowanych, dotyczących zastosowania dutasterydu w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Adadut® stosowanego we wnioskowej populacji, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej. Przedstawiono również tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników z badań nieopublikowanych, dla których rezultaty raportowano na stronie www.clinicaltrials.gov [30], [31], [32].

**Tabela 70. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania dutasterydu (produkt leczniczy Adadut®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).**

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[30]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01673490. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Pivotal, Open-label Trial Assessing the Safety and Efficacy of the 0.5 mg dutasteride and 0.4 mg Tamsulosin Combination Once Daily for Six Months in Patients With benign prostatic hyperplasia. <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline.	Badanie interwencyjne, jednoramienne, otwarte, fazy IV.	Badanie przerwane. Odmowa ośrodka klinicznego zmiany protokołu i kontynuowania badania. Przyczyną przerwania badania nie były względy bezpieczeństwa ani żadne inne przyczyny kliniczne.	Mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z klinicznie potwierdzoną diagnozą BPH.	59	Dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę + tamsulozyna w dawce 0,4 mg na dobę przez 180 dni.	Czerwiec 2012- marzec 2015.
[31]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00701779. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Dutasteride (0.5mg) Once Daily for One Year and Tamsulosin (0.4mg) Once Daily for 3 Months, Followed by Counseling on Flex Dose Tamsulosin as Needed on Improvement of Symptoms and Outcome in Men With Moderate to Severe Symptomatic BPH <u>Sponsor badania:</u> Siami, Paul F., M.D.	Badanie interwencyjne, jednoramienne, otwarte, fazy IV.	Badanie zakończone.	Mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z klinicznie potwierdzoną diagnozą BPH.	63	Dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę przez 1 rok + tamsulozyna w dawce 0,4 mg na dobę przez 3 miesiące, następnie pacjentom zalecano odstawienie tamsulozyny bądź stosowanie jej wyłącznie w razie potrzeby.	Wrzesień 2005- lipiec 2009.
[32]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01299571. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open Label, Multi-centre, Non-interventional Post-marketing Surveillance to Monitor the Safety and/or Efficacy of Adadut (Dutasteride) Administered in Korean BPH (Benign Prostatic Hyperplasia) Patients According to the Prescribing Information. <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline.	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.	Badanie zakończone.	Mężczyźni z klinicznie potwierdzoną diagnozą BPH.	3 977	Dutasteryd stosowany zgodnie z wytycznymi zawartymi w ChPL.	Grudzień 2004- lipiec 2010.

Ref.	Identyfikator / Tytuł / Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
[33]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00316732. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Pharmacovigilance Study to Evaluate Safety of Adadut (Dutasteride) Administration 0,5 mg Once Daily, for 52 Weeks, in Subjects With Benign Prostate Hyperplasia. <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline.	Badanie interwencyjne, obserwacyjne, fazy IV.	Badanie zakończone.	Mężczyźni z klinicznie potwierdzoną diagnozą BPH.	530	Dutasteryd stosowany zgodnie z wytycznymi leczenia BPH.	Październik 2004- nie podano.
[34]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00593593. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Observational Study to Assess the Effectiveness of Adadut™ (dutasteride) in Subjects With Benign Prostatic Hyperplasia in Day to Day Clinical Practice. <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline.	Badanie prospektywne, obserwacyjne.	Badanie zakończone.	Mężczyźni z klinicznie potwierdzoną diagnozą BPH.	1 000	Dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę przez 52 tygodnie.	Grudzień 2004- nie podano.
[35]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00827814. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Effect of Dutasteride on Bladder Wall Hypertrophy in Patients With Benign Prostatic Obstruction: A 24-Week Open-Label, Single-Arm Pilot Study <u>Sponsor badania:</u> Samsung Medical Center.	Badanie interwencyjne, jednoramienne, otwarte, fazy IV.	Badanie zakończone.	Mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych i objętością gruczołu krokowego $\geq 30$ ml.	36	Dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę przez 24 tygodnie.	Czerwiec 2006- kwiecień 2009.
[36]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01376284. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Drug Use Investigation for AVOLVE(BPH). <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline.	Badanie obserwacyjne, prospektywne.	Badanie zakończone.	Mężczyźni z diagnozą BPH.	1 000	Dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę.	Grudzień 2010- czerwiec 2014.
[37]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00382356. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Pilot Investigation of Dutasteride (Adadut) After Failure of Finasteride (Proscar) In the Management of Symptomatic Prostatic Enlargement/Hypertrophy (BPE/H) <u>Sponsor badania:</u> North Florida/South Georgia Veterans Health System.	Badanie interwencyjne, jednoramienne, otwarte.	Badanie zakończone.	Mężczyźni z diagnozą BPH, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia finasterydem.	20	Dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę przez 12 miesięcy.	Listopad 2004- czerwiec 2009.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 71. Wyniki i wnioski z nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania dutasterydu (produkt leczniczy Adadut®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) [30], [31], [32].

Ref.	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa				Wnioski
[30]	Badanie [30]				Zastosowanie dutasterydu wraz z tamsulozyną przez okres 6 miesięcy prowadziło do istotnej statystycznie redukcji liczby punktów w skali IPSS oceniającej nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych oraz istotnego statystycznie zwiększenia przepływu cewkowego przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa terapii (obserwowano wystąpienie tylko jednego ciężkiego zdarzenia/działania niepożądanego, którym było podniesienie poziomu enzymów wątrobowych.
	Tabela 72. Skuteczność leczenia dutasterydem w duoterapii z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [30].				
	Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; średnia±SD	Wartość p względem początku badania	
	Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych	6 miesiąc	-8,3±3,92 N=52	<0,001	
	Zmiana Qmax względem wartości wyjściowych [ml/s]	3 miesiąc	2,77±4,361 N=54	<0,001	
		6 miesiąc	2,01±3,684 N=52	<0,001	
	Zmiana poziomu PSA względem wartości wyjściowych [µg/ml]	3 miesiąc	-1,499±1,2263 N=54	bd	
		6 miesiąc	-1,824±1,2413 N=52	bd	
	bd-brak danych.				
	Tabela 73. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem w duoterapii z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [30].				
Zdarzenia/działania niepożądane		Okres obserwacji	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=59 n		
Występujące podczas leczenia:	zdarzenia/działania niepożądane	do 7 miesiąca	13		
	ciężkie zdarzenia/działania niepożądane		1		
	działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem		3		
Występujące po leczeniu:	zdarzenia/działania niepożądane		2		
	ciężkie zdarzenia/działania niepożądane		1		
	działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem		1		
[31]	Badanie [31]				Dutasteryd w

Ref.	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wnioski																																						
	<p><b>Tabela 74. Skuteczność leczenia dutasterydem w początkowej duoterapii z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [31].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; wynik początkowy; średnia±SD N=54</th> <th>Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; wynik po 12 miesiącach; średnia±SD N=54</th> <th>Zmiana względem wartości początkowej; MD [95% CI]*</th> <th>Wartość p względem początku badania*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ocena w skali IPSS</td> <td>19,8±5,86</td> <td>11,31±6,48</td> <td>-8,49 [-10,82; -6,16]</td> <td>&lt;0,05</td> </tr> <tr> <td>Wartość Qmax [ml/s]</td> <td>10,14±2,64</td> <td>20,43±38,68</td> <td>10,29 [-0,05; 20,63]</td> <td>&gt;0,05</td> </tr> <tr> <td>Ocena w skali BII (ang. <i>BPH Impact Index</i>)</td> <td>6,31±3,11</td> <td>3,28±2,81</td> <td>-3,03 [-4,15; -1,91]</td> <td>&lt;0,05</td> </tr> <tr> <td>Objętość moczu zalegającego po mikcji [ml]</td> <td>82,33±58,36</td> <td>87,19±83,47</td> <td>4,86 [-22,30; 32,02]</td> <td>&gt;0,05</td> </tr> <tr> <td>Wartość PSA [ng/ml]</td> <td>4,70±3,01</td> <td>1,91±1,52</td> <td>-2,79 [-3,69; -1,89]</td> <td>&lt;0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.</p> <p><b>Tabela 75. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem w początkowej duoterapii z tamsulozyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [31].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenia/działania niepożądane</th> <th>Okres obserwacji</th> <th>Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=63 n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zdarzenia/działania niepożądane</td> <td rowspan="2">do 13 miesięcy</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; wynik początkowy; średnia±SD N=54	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; wynik po 12 miesiącach; średnia±SD N=54	Zmiana względem wartości początkowej; MD [95% CI]*	Wartość p względem początku badania*	Ocena w skali IPSS	19,8±5,86	11,31±6,48	-8,49 [-10,82; -6,16]	<0,05	Wartość Qmax [ml/s]	10,14±2,64	20,43±38,68	10,29 [-0,05; 20,63]	>0,05	Ocena w skali BII (ang. <i>BPH Impact Index</i> )	6,31±3,11	3,28±2,81	-3,03 [-4,15; -1,91]	<0,05	Objętość moczu zalegającego po mikcji [ml]	82,33±58,36	87,19±83,47	4,86 [-22,30; 32,02]	>0,05	Wartość PSA [ng/ml]	4,70±3,01	1,91±1,52	-2,79 [-3,69; -1,89]	<0,05	Zdarzenia/działania niepożądane	Okres obserwacji	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=63 n	Zdarzenia/działania niepożądane	do 13 miesięcy	27	Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane	6	<p>kombinacji z tamsulozyną, stopniowo odstawianą przez pacjentów po uzyskaniu efektów terapeutycznych, prowadził do istotnej statystycznie redukcji nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych i poprawy w skali BII oceniającej wpływ objawów BPH na zdrowie pacjenta i jego funkcjonowanie.</p> <p>Profil bezpieczeństwa terapii był akceptowalny, ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń ze strony naczyń krwionośnych, serca, zaburzeń oddechowych, raportowano też pancytopenię i chorobę zwyrodnieniową stawów.</p>
Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; wynik początkowy; średnia±SD N=54	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; wynik po 12 miesiącach; średnia±SD N=54	Zmiana względem wartości początkowej; MD [95% CI]*	Wartość p względem początku badania*																																				
Ocena w skali IPSS	19,8±5,86	11,31±6,48	-8,49 [-10,82; -6,16]	<0,05																																				
Wartość Qmax [ml/s]	10,14±2,64	20,43±38,68	10,29 [-0,05; 20,63]	>0,05																																				
Ocena w skali BII (ang. <i>BPH Impact Index</i> )	6,31±3,11	3,28±2,81	-3,03 [-4,15; -1,91]	<0,05																																				
Objętość moczu zalegającego po mikcji [ml]	82,33±58,36	87,19±83,47	4,86 [-22,30; 32,02]	>0,05																																				
Wartość PSA [ng/ml]	4,70±3,01	1,91±1,52	-2,79 [-3,69; -1,89]	<0,05																																				
Zdarzenia/działania niepożądane	Okres obserwacji	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=63 n																																						
Zdarzenia/działania niepożądane	do 13 miesięcy	27																																						
Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane		6																																						
[32]	Badanie [32]	Wyniki badania																																						

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref.	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa			Wnioski	
	<b>Tabela 76. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterylem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [32].</b>			potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa terapii dutasterylem w populacji pacjentów z BPH.	
	Zdarzenia/działania niepożądane	Okres obserwacji	Grupa badana dutasterylem; N=3 870 n		
	Zdarzenia/działania niepożądane		6 miesięcy		146
	Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane				5
	Nieoczekiwane zdarzenia/działania niepożądane				2
					3
					2
					2
					2
					1
					1
					1
					1
					1
					1
					1
					1
					1
					1
					1
			1		
			1		
			1		
			1		
	1				
	1				
	1				
	1				
	1				

## 14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dutasterydu (produkt leczniczy Adadut®) w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), w tym:

- 1. randomizowane, prospektywne badanie kliniczne w którym porównywano stosowanie dutasterydu stosowanego wraz z tamsulozyną w dawce 0,2 mg lub alfuzosyną w dawce 10 mg względem finasterydu stosowanego wraz z tamsulozyną w dawce 0,2 mg lub alfuzosyną w dawce 10 mg (Jeong i wsp. 2009 [8]) – próba kliniczna zakwalifikowana została do badań o niższej wiarygodności, ze względu na schemat dawkowania nie w pełni zgodny z zalecanym – w ChPL Adadut® dutasteryd nie jest wskazany w kombinacji z alfuzosyną, a zastosowana w badaniu dawka tamsulozyny była 2 x niższa od rekomendowanej [38],
- 1. nierandomizowane, prospektywne badanie kliniczne w którym porównywano stosowanie dutasterydu w monoterapii względem finasterydu, opisane jedynie w postaci abstraktu – badanie Hagerty i wsp. 2004 [9],
- 11 nierandomizowanych, retrospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których dutasteryd stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami porównywano z finasterydem stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami: Kaplan i wsp. 2012 [10], Kuiper i wsp. 2016 [11], Issa i wsp. 2007 [12], Naslund i wsp. 2007 [13], Cindolo i wsp. 2013 [14], Cindolo i wsp. 2013 [15], DerSarkissian i wsp. 2016 [16], Choi i wsp. 2010 [17], Choi i wsp. 2012 [18], Fenter i wsp. 2008 [19], Issa i wsp. 2008 [20], (meta-analiza wyników tych badań nie była możliwa ze względu na duże różnice w metodyce badań – m. in. różny okres leczenia i obserwacji, ocena różnych punktów końcowych oraz odmienny sposób raportowania danych),
- 5 nierandomizowanych, prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej w których dutasteryd stosowano w monoterapii – badania: Desgrandchamps i wsp. 2006 [21], Matsukawa i wsp. 2014 [22], Maeda i wsp. 2018 [24], Shigehara i wsp. 2016 [23], Na i wsp. 2012 [25]-[26] (badanie Na i wsp. 2012 [25]-[26] było randomizowaną próbą kliniczną, jednak ze względu na niezgodny z założonym w niniejszej analizie klinicznej komparator analizowano jedynie wyniki fazy otwartej, w której wszyscy pacjenci leczeni byli dutasterydem),
- 2 nierandomizowane, prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej w których dutasteryd stosowano w duoterapii z tamsulozyną – badania: De Nunzio i wsp. 2017 [27], Kim i wsp. 2012 [28],
- opis przypadku [29].

Dodatkowo, w ramach badań o niższej wiarygodności opisano wyniki analizy zbiorczej, dotyczącej otwartej fazy 3 randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych o akronimach: ARIA3001, ARIA3002 i ARIB3003. Faza randomizowana badań miała na celu porównanie 2-letniego



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



leczenia dutasterydem w dawce 0,5 mg względem placebo (badania te nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, ze względu na niezgodny z założonym komparator - placebo). W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono jedynie wyniki dotyczące zbiorczej analizy przedłużonych faz powyższych badań, w których pacjenci otrzymujący w fazie RCT dutasteryd kontynuowali jego stosowanie w dawce 0,5 mg przez 2 lata (grupa D/D), natomiast pacjenci otrzymujący placebo w fazie RCT zostali przestawieni na leczenie dutasterydem w dawce 0,5 mg przez 2 lata (grupa P/D) – badania Debruyne i wsp. 2004 [46], Roehrborn i wsp. 2005 [47], Schulman i wsp. 2006 [48], opisane również w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa w rozdziale 7.

W poniższym rozdziale przedstawiono opis metodyki i wyniki zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

**Randomizowane badania prospektywne - dutasteryd (produkt leczniczy Adadut®) w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami w porównaniu do finasterydu w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami, w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH)**

Tabela 77. Opis metodyki badania Jeong i wsp. 2009 [8].

Opis metodyki badania Jeong i wsp. 2009 [8]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie RCT, prospektywne, grupy równoległe. Główne kryteria włączenia: - mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), umiarkowane do poważnych objawów BPH oceniane w skali IPSS, - pacjenci leczeni tylko jednym uroselektywnym $\alpha$ -blokerem (alfuzosyną lub tamsulozyną) w stałej dawce przed randomizacją, - objętość gruczołu krokowego $>25$ cm <sup>3</sup> oceniana w ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS).
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd + tamsulozyna/alfuzosyna; N=60.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd + tamsulozyna/alfuzosyna; N=60.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia – 1 rok; okres obserwacji: 2 lata.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg, tamsulozyna w dawce 0,2 mg, finasteryd w dawce 5 mg, alfuzosyna w dawce 10 mg. Dawkowanie nie w pełni zgodne z zalecanym w ChPL Adadut® - lek nie jest wskazany w kombinacji z alfuzosyną, dawka tamsulozyny 2 x niższa od zalecanej. W ChPL Finasteryd TEVA® nie zdefiniowano czy lek należy podawać z tamsulozyną/alfuzosyną.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Całkowita objętość gruczołu krokowego (ang. <i>total prostate volume</i>; TPV)</b>	Brak.
<b>Stężenie swoistego antygeny sterczowego (ang. <i>prostate specific antigen</i>; PSA)</b>	Brak.
<b>Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych</b>	Oceniane w skali IPSS (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> ).
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji.</b>	Brak.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie.	
Pacjentów oceniano po roku terapii złożonej. Przez drugi rok badania pacjenci leczeni byli wyłącznie $\alpha$ -blokerem i oceniano efekty odstawienia 5-ARI. W niniejszej analizie podano jedynie wyniki dla terapii złożonej.	

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 78. Skuteczność kliniczna leczenia dutasterylem w skojarzeniu z tamsulozyną/alfuzosyną względem finasterydu w skojarzeniu z tamsulozyną/alfuzosyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [8]#.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna/alfuzosyna; średnia±SD [%]	Grupa badana finasteryd + tamsulozyna/alfuzosyna; średnia±SD [%]	wartość p*
Średnia procentowa zmiana objętości gruczołu krokowego po 12 miesiącach względem wartości początkowej [cm <sup>3</sup> ]	-26,11±5,06 N=40	-24,51±10,01 N=37	0,552
Średnia zmiana wyniku w skali IPSS po 12 miesiącach względem wartości wyjściowych	-30,90±22,38 N=30 <sup>^</sup>	-31,57±24,06 N=31 <sup>^</sup>	0,728
Średnia procentowa zmiana stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) względem wartości początkowych	-50,9±12,1 N=40	-48,9±8,59 N=37	0,493

#okres leczenia i obserwacji – 1 rok. \*wartości podane w publikacji referencyjnej, obliczono z wykorzystaniem analizy wariancji. <sup>^</sup>z obliczeń wykluczono pacjentów leczonych wyłącznie  $\alpha$ -blokerem przed włączeniem do badania.

Wyniki badania wskazują na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy stosowaniem przez 12 miesięcy dutasterylem względem finasterydu (podawanych wraz z tamsulozyną/alfuzosyną) na zmianę objętości gruczołu krokowego, zmianę wyniku w skali IPSS oraz zmianę poziomu swoistego antygenu sterczowego (PSA), w populacji pacjentów z BPH [8].

**Nierandomizowane badania prospektywne i retrospektywne - dutasteryd (produkt leczniczy Adadut®) w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami w porównaniu do finasterydu w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami, w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH)**

Tabela 79. Opis metodyki badania Hagerty i wsp. 2004 [9].

Opis metodyki badania Hagerty i wsp. 2004 [9] (opisane na podstawie abstraktu)	
Metodyka badania	Badanie obserwacyjne, prospektywne, z równoczesną grupą kontrolną. <u>Główne kryteria włączenia:</u> -mężczyźni z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
Populacja	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
Grupa badana	Dutasteryd w monoterapii; N=120.
Grupa kontrolna	Finasteryd w monoterapii; N=120.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia i obserwacji – 3 miesiące.
Dawka	Nie podano schematu dawkowania.
Oceniane punkty końcowe	<b>Definicja</b>
Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych oceniana w skali AUA-SI	Oceniana po 3 miesiącach leczenia.

Tabela 80. Opis metodyki badania Kaplan i wsp. 2012 [10].

Opis metodyki badania Kaplan i wsp. 2012 [10]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe, z równoczesną grupą kontrolną. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -mężczyźni z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterydem lub finasterydem w monoterapii.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd w monoterapii; N=211.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd w monoterapii; N=197.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji – do 5 lat.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę, finasteryd w dawce 5 mg podawany raz na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut® oraz Finasteryd TEVA®.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych</b>	Oceniane w skali IPSS (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> ) przed leczeniem oraz po 5 latach obserwacji.
<b>Objętość gruczołu krokowego</b>	Oceniana przed leczeniem oraz po 5 latach obserwacji w badaniu ultrasonografii transrektalnej (TRUS).
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Q<sub>max</sub>)</b>	Oceniany przed leczeniem oraz po 5 latach obserwacji.
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. <i>post voiding residual</i>; PVR)</b>	Oceniana przed leczeniem oraz po 5 latach obserwacji.
<b>Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA)</b>	Oceniane przed leczeniem oraz po 5 latach obserwacji.
<b>Ocena profilu bezpieczeństwa</b>	Ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych oraz ocena zaburzeń funkcji seksualnych przeprowadzana w oparciu o IIEF (ang. <i>International Index of Erectile Function Questionnaire</i> ).
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Ocena pacjentów była dokonywana w 3 miesiącu, po roku, a następnie co rok przez okres 5 lat obserwacji.	

Tabela 81. Opis metodyki badania Kuiper i wsp. 2016 [11].

Opis metodyki badania Kuiper i wsp. 2016 [11]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z równoczesną grupą kontrolną. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -mężczyźni w wieku ≥50 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterydem lub finasterydem w monoterapii lub kombinacji z α-blokerami.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd: N=11 822 [N=3 147 (27%) w monoterapii; N=8 675 (73%) leczonych w kombinacji z α-blokerem].
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd: N=5 781 [N=2 264 (39%) w monoterapii; N=3 517 (61%) leczonych w kombinacji z α-blokerem].
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji – nie podano dokładnych danych, co najmniej 24 miesiące obserwacji i 12 miesięcy leczenia.
<b>Dawka</b>	Nie podano schematu dawkowania, leki stosowane w monoterapii lub kombinacji z α-blokerem (nie podano rodzaju stosowanych α-blokerów).
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu – główny punkt końcowy</b>	Definiowane jako przyjęcie do szpitala z pierwotną lub wtórną diagnozą ostrego zatrzymania moczu podczas wypisu. Uwzględniano pierwszy epizod podczas leczenia dutasterydem lub finasterydem.
<b>Ryzyko konieczności zabiegu chirurgicznego z powodu BPH – główny punkt końcowy</b>	Definiowane jako zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego podczas hospitalizacji, z pierwotną lub wtórną diagnozą BPH podczas wypisu i bez diagnozy nowotworu gruczołu krokowego. Uwzględniano pierwszy zabieg podczas leczenia dutasterydem lub finasterydem.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Dane uzyskano z bazy danych ang. <i>PHARMO Database Network in the Netherlands</i> , od pacjentów leczonych w okresie od 1 marca 2003 roku do 31 grudnia 2011 roku.	

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Opis metodyki badania Kuiper i wsp. 2016 [11]	
Uwzględniano pacjentów, których dane zbierane były nieprzerwanie na 12 miesięcy przed i 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia dutasterylem lub finasterylem.	
Wskaźnik częstości występowania (ang. <i>incidence rate</i> ) obliczano jako: liczba mężczyzn z punktem końcowym dzielona przez osobo-czas.	
Wartości hazardu względnego (HR) wraz z przedziałem ufności [CI] dla porównania pomiędzy grupami obliczano z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa adjustowanego czynnikami zakłócającymi.	

Tabela 82. Opis metodyki badania Issa i wsp. 2007 [12].

Opis metodyki badania Issa i wsp. 2007 [12]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną. <u>Główne kryteria włączenia:</u> -mężczyźni w wieku >50 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterylem lub finasterylem (leki w kombinacji z $\alpha$ -blokerami).
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd wraz z $\alpha$ -blokerem (nie podano rodzaju stosowanych $\alpha$ -blokerów); N=366.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd wraz z $\alpha$ -blokerem (nie podano rodzaju stosowanych $\alpha$ -blokerów); N=1 626.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji: 1 rok.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę, finasteryd w dawce 5 mg podawany raz na dobę, leki stosowane w kombinacji z $\alpha$ -blokerem. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut® oraz Finasteryd TEVA®.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu</b>	Oceniane podczas roku leczenia. Epizody, które wystąpiły w miesiącach 0-5 liczonych od rozpoczęcia terapii, nie były uwzględniane, gdyż czas leczenia mógł być zbyt krótki aby mógł wystąpić efekt terapeutyczny. Przeprowadzono także subanalizę ryzyka wystąpienia analizowanych epizodów po 4 pierwszych miesiącach leczenia.
<b>Ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH</b>	Oceniane podczas roku leczenia.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Wartości hazardu względnego (HR) wraz z przedziałem ufności [CI] obliczano z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa adjustowanego czynnikami zakłócającymi.	

Tabela 83. Opis metodyki badania Naslund i wsp. 2007 [13].

Opis metodyki badania Naslund i wsp. 2007 [13]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną. <u>Główne kryteria włączenia:</u> -mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterylem lub finasterylem (leki w kombinacji z $\alpha$ -blokerami).
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd wraz z $\alpha$ -blokerem (nie podano rodzaju stosowanych $\alpha$ -blokerów); N=503.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd wraz z $\alpha$ -blokerem (nie podano rodzaju stosowanych $\alpha$ -blokerów); N=1 940.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji: 1 rok.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd lub finasteryd (nie podano dawek) stosowane wraz z $\alpha$ -blokerami (nie podano rodzaju stosowanych $\alpha$ -blokerów).
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii <math>\alpha</math>-blokerem</b>	Oceniane podczas roku leczenia. Czas do zaprzestania terapii $\alpha$ -blokerem definiowano jako czas od rozpoczęcia terapii skojarzonej do momentu ostatniego przepisanego $\alpha$ -blokera. Jeśli czas ten wynosił ponad 12 miesięcy, pacjenta klasyfikowano do grupy chorych otrzymujących $\alpha$ -bloker przez 365 dni.

Opis metodyki badania Naslund i wsp. 2007 [13]	
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Wartości hazardu względnego (HR) wraz z przedziałem ufności [CI] obliczono z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa adjustowanego czynnikami zakłócającymi.	

Tabela 84. Opis metodyki badania Cindolo i wsp. 2013 [14].

Opis metodyki badania Cindolo i wsp. 2013 [14]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -mężczyźni w wieku $\geq 40$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterydem lub finasterydem (leki w monoterapii lub kombinacji z $\alpha$ -blokerami).
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd w monoterapii lub wraz z $\alpha$ -blokerem (alfuzosyna, terazosyna, tamsulozyna); N=1 021.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd w monoterapii lub wraz z $\alpha$ -blokerem (alfuzosyna, terazosyna, tamsulozyna); N=7 111, po zastosowaniu metody ang. <i>propensity score matching</i> *: N=1 021.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji: 5 lat.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd lub finasteryd (nie podano dawek) stosowane w monoterapii lub wraz z $\alpha$ -blokerami (alfuzosyną, terazosyną, tamsulozyną).
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Ryzyko hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego)</b>	Brak.
<b>Ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH</b>	Brak.
<b>Nowe rozpoznanie raka gruczołu krokowego</b>	Rozpoznanie w oparciu o hospitalizację (kody ICD-9-CM: 185; 198,82; 233,4; 236,5; 239,5; V10,46) i/lub leczenie raka gruczołu krokowego (gonadoliberyna GnRH i/lub antyandrogeny).
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Badanie wykorzystujące metodę łączenia rekordów (ang. <i>record linkage</i> ) w celu połączenia danych z 3 baz.	
*W badaniu wykorzystano metodę ang. <i>propensity score matching</i> , która oparta jest o dokładne dopasowanie wg cech i ma na celu utworzenie grupy kontrolnej, składającej się z pacjentów w jak największym stopniu podobnych do tych, którzy znaleźli się w grupie badanej [128].	
Wartości hazardu względnego (HR) wraz z przedziałem ufności [CI] obliczono z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa adjustowanego czynnikami zakłócającymi.	
Iloraz częstości (ang. <i>incidence rate ratios</i> ; IRR) wraz z przedziałem ufności [CI] obliczono z zastosowaniem modelu regresji Poisson'a.	

Tabela 85. Opis metodyki badania Cindolo i wsp. 2013 [15].

Opis metodyki badania Cindolo i wsp. 2013 [15]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -mężczyźni w wieku $\geq 40$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterydem lub finasterydem (leki w monoterapii lub kombinacji z $\alpha$ -blokerami).
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd w monoterapii lub wraz z $\alpha$ -blokerem (alfuzosyna, terazosyna, tamsulozyna); N=6 425, po zastosowaniu metody ang. <i>propensity score matching</i> *: N=6 362.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd w monoterapii lub wraz z $\alpha$ -blokerem (alfuzosyna, terazosyna, tamsulozyna); N=13 195, po zastosowaniu metody ang. <i>propensity score matching</i> *: N=6 362.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji: 5 lat.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd lub finasteryd (nie podano dawek) stosowane w monoterapii lub wraz z $\alpha$ -blokerami (alfuzosyną, terazosyną, tamsulozyną).
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Ryzyko hospitalizacji z</b>	Hospitalizacja z rozpoznaniem ICD-9-CM 600 (rozrost gruczołu krokowego) i 222.2

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Opis metodyki badania Cindolo i wsp. 2013 [15]	
<b>powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego)</b>	(łagodny guz gruczołu krokowego) jako pierwotną diagnozą bez zabiegu chirurgicznego.
<b>Ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH</b>	Hospitalizacja z rozpoznaniem ICD-9-CM 57,0; 57,91; 57,92; 60,21; 60,29; 60,3; 60,4 (otwarta lub przezcewkowa resekcja/ablacja gruczołu krokowego lub szyjki pęcherza moczowego) jako pierwotne lub wtórne zabiegi chirurgiczne z dowolną pierwotną diagnozą choroby.
<b>Nowe rozpoznanie raka gruczołu krokowego</b>	Rozpoznanie w oparciu o hospitalizację (kody ICD-9-CM: 185; 198,82; 233,4; 236,5; 239,5; V10,46) i/lub leczenie raka gruczołu krokowego (gonadoliberyna GnRH i/lub antyandrogeny).
Metodyka oceny punktów końcowych	
Badanie wykorzystujące metodę łączenia rekordów (ang. <i>record linkage</i> ) w celu połączenia danych z 3 baz.	
*W badaniu wykorzystano metodę ang. <i>propensity score matching</i> , która oparta jest o dokładne dopasowanie wg cech i ma na celu utworzenie grupy kontrolnej, składającej się z pacjentów w jak największym stopniu podobnych do tych, którzy znaleźli się w grupie badanej [128].	
Wartości hazardu względnego (HR) wraz z przedziałem ufności [CI] obliczono z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa adjustowanego czynnikami zakłócającymi.	

Tabela 86. Opis metodyki badania DerSarkissian i wsp. 2016 [16].

Opis metodyki badania DerSarkissian i wsp. 2016 [16]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterylem lub finasterylem (leki w kombinacji z $\alpha$ -blokerami, terapia inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy rozpoczęta do miesiąca od rozpoczęcia leczenia $\alpha$ -blokerem).
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd wraz z $\alpha$ -blokerem (alfuzosyną, doksazosyną, terazosyną, tamsulozyną); N=4 125.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd wraz z $\alpha$ -blokerem (alfuzosyną, doksazosyną, terazosyną, tamsulozyną); N=2 778.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia 5 miesięcy; okres obserwacji: 12 miesięcy.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd lub finasteryd (nie podano dawek) stosowane wraz z $\alpha$ -blokerami (alfuzosyną, doksazosyną, terazosyną, tamsulozyną).
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu</b>	Rozpoznanie według ICD-9-CM: 788,2 (z wykluczeniem 788,21) i 599,6.
<b>Ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH</b>	Rozpoznanie według ang. <i>Current Procedural Terminology codes</i> : 52601, 52612, 52614, 52620, 52640, 52647, 52648, 55801, 55821, 55831, 52850, 52852, 52853.
<b>Postęp choroby</b>	Punkt złożony obejmujący świadczenie medyczne dotyczące epizodu ostrego zatrzymania moczu lub zabiegu chirurgicznego z powodu BPH.
<b>Poszczególne objawy towarzyszące chorobom gruczołu krokowego oceniane w skali IPSS</b>	Liczba i częstość występowania poszczególnych objawów zawartych w skali IPSS: uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza, mikcja przerywana, słaby strumień moczu, wyczekiwanie na mikcję, częstomocz, parcia naglące, nokturia.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Ocena punktów końcowych przeprowadzana była po 5-miesięcznym okresie leczenia skojarzonego inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy i $\alpha$ -blokerem.	
Analizy wrażliwości przeprowadzono w populacji, której nie dotyczyło kryterium nieprzerwanej rejestracji 12 miesięcy od daty rozpoczęcia leczenia.	
Zastosowano metodę statystyczną: ang. <i>inverse probability of treatment (IPT) weighted regression models</i> , w której waga ITP jest definiowana jako odwrotność warunkowego prawdopodobieństwa otrzymania własnego leczenia.	

Tabela 87. Opis metodyki badania Choi i wsp. 2010 [17].

Opis metodyki badania Choi i wsp. 2010 [17]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -mężczyźni w wieku >50 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni przez 1 rok alfuzosyną i dutasterydem lub finasterydem, -BPH definiowane jako: objętość gruczołu krokowego >20 cm <sup>3</sup> oceniana w ultrasonografii przezodbytniczej, maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) < 15 ml/s, początkowy wynik >8 punktów w skali IPSS.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd + alfuzosyna; N=83.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd + alfuzosyna; N=136.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji: 1 rok.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę, finasteryd w dawce 5 mg podawany raz na dobę, leki stosowane w skojarzeniu z alfuzosyną w dawce 10 mg. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut <sup>®</sup> oraz Finasteryd TEVA <sup>®</sup> .
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Objętość gruczołu krokowego</b>	Brak.
<b>Nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych</b>	Oceniane w skali IPSS.
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)</b>	Brak.
<b>Stężenie swoistego antygeny sterczowego (ang. <i>prostate specific antigen</i>; PSA)</b>	Brak.
<b>Objętość oddawanego moczu</b>	Brak.
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji</b>	Brak.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Pomiary dokonywane były na początku badania oraz po jednym roku terapii. Dokonywano również obliczeń stosunku (ang. <i>ratio</i> ) wartości poszczególnych parametrów po zastosowanym leczeniu do wartości sprzed leczenia.	

Tabela 88. Opis metodyki badania Choi i wsp. 2012 [18].

Opis metodyki badania Choi i wsp. 2012 [18]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -mężczyźni z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni przez co najmniej 3 miesiące dutasterydem lub finasterydem w skojarzeniu z $\alpha$ -blokerem.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd + $\alpha$ -bloker; N=225.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd + $\alpha$ -bloker; N=129.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji: 1 rok.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd lub finasteryd (nie podano dawek), leki stosowane w skojarzeniu z alfuzosyną w dawce 10 mg lub tamsulozyną w dawce 0,2 mg.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Objętość gruczołu krokowego</b>	Oceniana za pomocą ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS).
<b>Nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych</b>	Oceniane w skali IPSS.
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)</b>	Oceniany za pomocą badania uroflowmetrycznego.
<b>Stężenie swoistego antygeny sterczowego (ang. <i>prostate specific antigen</i>; PSA)</b>	Brak.
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji</b>	Oceniana za pomocą badania ultrasonograficznego.
<b>Ocena profilu bezpieczeństwa</b>	Dotyczyła głównie oceny zaburzeń seksualnych.



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Opis metodyki badania Choi i wsp. 2012 [18]	
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Pomiary dokonywane były na początku badania oraz po jednym roku terapii.	

Tabela 89. Opis metodyki badania Fenter i wsp. 2008 [19].

Opis metodyki badania Fenter i wsp. 2008 [19]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -mężczyźni w wieku $\geq 65$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterydem lub finasterydem (leki w monoterapii lub kombinacji z $\alpha$ -blokerami).
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) w wieku $\geq 65$ lat.
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd w monoterapii lub wraz z $\alpha$ -blokerem (nie podano rodzaju stosowanych $\alpha$ -blokerów); N=2 545.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd w monoterapii lub wraz z $\alpha$ -blokerem (nie podano rodzaju stosowanych $\alpha$ -blokerów); N=2 545.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji: 1 rok.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę, finasteryd w dawce 5 mg podawany raz na dobę, leki stosowane w monoterapii lub kombinacji z $\alpha$ -blokerem. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut® oraz Finasteryd TEVA®.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu</b>	Oceniane podczas roku leczenia.
<b>Ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH</b>	Oceniane podczas roku leczenia.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
W celu oceny dopasowania grupy badanej do grupy kontrolnej zastosowano metodę ang. <i>propensity score matching</i> , z uwzględnieniem następujących zmiennych: wiek, choroby współtowarzyszące oceniane na podstawie ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> , stosowanie $\alpha$ -blokerów, epizod ostrego zatrzymania moczu, wcześniejsza opieka urologiczna, kamica pęcherza moczowego, krwimocz i obecność powikłań związanych z gruczołem krokowym.	

Tabela 90. Opis metodyki badania Issa i wsp. 2008 [20].

Opis metodyki badania Issa i wsp. 2008 [20]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -mężczyźni w wieku $\geq 65$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), leczeni dutasterydem lub finasterydem w kombinacji z $\alpha$ -blokerami (m.in. doksazosyna, prazosyna, terazosyna, tamsulozyna lub alfuzosyna).
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) w wieku $\geq 65$ lat.
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd wraz z $\alpha$ -blokerem (m.in. doksazosyna, prazosyna, terazosyna, tamsulozyna lub alfuzosyna); N=837.
<b>Grupa kontrolna</b>	Finasteryd wraz z $\alpha$ -blokerem (m.in. doksazosyna, prazosyna, terazosyna, tamsulozyna lub alfuzosyna); N=837.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji: 1 rok.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd lub finasteryd (nie podano dawek) stosowane wraz z $\alpha$ -blokerami (m.in. doksazosyna, prazosyna, terazosyna, tamsulozyna lub alfuzosyna).
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii <math>\alpha</math>-blokerem</b>	Oceniane podczas roku leczenia. Czas do zaprzestania terapii $\alpha$ -blokerem definiowano jako czas od rozpoczęcia terapii skojarzonej do momentu ostatniego przepisanego $\alpha$ -blokera. Jeśli czas ten wynosił ponad 12 miesięcy, pacjenta klasyfikowano do grupy chorych otrzymujących $\alpha$ -bloker przez 365 dni.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
W celu oceny dopasowania grupy badanej do grupy kontrolnej zastosowano metodę ang. <i>propensity score matching</i> , z uwzględnieniem następujących zmiennych: wiek, choroby współtowarzyszące oceniane na podstawie ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> , wcześniejsze stosowanie $\alpha$ -blokerów, epizod ostrego zatrzymania moczu, wcześniejsza opieka urologiczna,	

## Opis metodyki badania Issa i wsp. 2008 [20]

kamica pęcherza moczowego, krwimocz i obecność powikłań związanych z gruczołem krokowym.

**Badania prospektywne i retrospektywne - dutasteryd (produkt leczniczy Adadut®) w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami w porównaniu do finasterydu w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami, w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) – skuteczność**

**Populacja ogólna ( $\geq 40$  r. ż.) pacjentów z BPH****Badanie Hagerty i wsp. 2004 [9]**

Tabela 91. Poprawa oceniana w skali AUA-SI podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [9]#.

Punkt końcowy		Grupa badana dutasteryd w monoterapii; N=120 n (%)	Grupa badana finasteryd w monoterapii; N=120 n (%)	MD [95% CI]*	wartość p*
Odsetek pacjentów raportujących zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych ocenianych w skali AUA-SI	poprawa o 1 punkt	36 (30)	22 (18)	20% [7,5%; 32,5%]	0,0016
	poprawa o 2 punkty	14 (12)	5 (4)		
	poprawa o 3 punkty	2 (2)	1 (1)		
	brak zmian	68 (57)	92 (77)		

#okres leczenia i obserwacji – 3 miesiące. \*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Oszacowana różnica [95% CI] pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów z poprawą w skali AUA-SI wynosiła 20% [7,5%; 32,5%];  $p < 0,0016$ . Średni wiek i poziom PSA były wyższe u pacjentów, którzy raportowali poprawę w skali AUA-SI. Tym samym, istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych dutasterydem doświadczył zmniejszenia nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali AUA-SI w porównaniu do chorych leczonych finasterydem [9].

**Badanie Kaplan i wsp. 2012 [10]**

Tabela 92. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii w porównaniu do finasterydu w monoterapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [10].

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd w monoterapii; N=211 n (%)	Grupa badana finasteryd w monoterapii; N=197 n (%)	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*
Zabieg chirurgiczny związany z BPH	22 (10,4)	20 (10,2)	1,03 [0,58; 1,81]	>0,05
Epizod ostrego	16 (7,6)	17 (8,6)	0,88 [0,46; 1,71]	>0,05

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>zatrzymania moczu</b>			1,67]	
<b>Zakażenia dróg moczowych</b>	8 (3,8)	9 (4,6)	0,83 [0,34; 2,04]	>0,05

#okres leczenia i obserwacji – do 5 lat. \*wartości obliczone przez Autorów Analizy.

Nie obserwowano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy stosowaniem dutasterytu i finasterytu w monoterapii, w odniesieniu do ryzyka konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z BPH, ryzyka wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu oraz ryzyka zakażenia dróg moczowych, w okresie obserwacji do 5 lat [10].

**Tabela 93. Skuteczność leczenia dutasterylem w monoterapii w porównaniu do finasterytu w monoterapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [10].**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Okres leczenia</b>	<b>Grupa badana dutasterylem w monoterapii; średnia ± SD</b>	<b>Grupa badana finasterylem w monoterapii; średnia ± SD</b>	<b>Wartość p względem wartości początkowej**</b>
<b>Wynik w skali IPSS</b>	wartość początkowa	16,3 ± 3,7 N=211	15,9 ± 3,3 N=197	-
	5 rok	9,9 ± 2,4 N=77	9,6 ± 2,6 N=113	
<b>Zmiana wyniku w skali IPSS względem wartości początkowej</b>	5 rok	bd		>0,05
<b>Objętość gruczołu krokowego [ml]</b>	wartość początkowa	57,6 ± 13,3 N=211	58,7 ± 15,8 N=197	-
	5 rok	46,4 ± 10,9 N=77	47,2 ± 11,3 N=113	
<b>Procentowa zmiana objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej</b>	5 rok	-19,4	-19,6	>0,05
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) [ml/s]</b>	wartość początkowa	10,3 ± 2,4 N=211	10,4 ± 2,1 N=197	-
	5 rok	9,5 ± 1,7 N=77	9,5 ± 1,9 N=113	
<b>Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego</b>	5 rok	bd		>0,05
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji (PVR) [ml]</b>	wartość początkowa	59 ± 16,7 N=211	68 ± 17,3 N=197	-
	5 rok	34 ± 11,9 N=77	32 ± 12,3 N=113	
<b>Zmiana PVR względem wartości początkowej</b>	5 rok	bd		>0,05
<b>Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) [ng/ml]</b>	wartość początkowa	4,8 ± 3,1 N=211	4,5 ± 3,3 N=197	-
	5 rok	2,4 ± 1,3 N=77	2,3 ± 1,7 N=113	
<b>Procentowa zmiana stężenia PSA względem wartości początkowej</b>	5 rok	-50,0	-48,9	>0,05

bd-brak danych. \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Nie obserwowano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy stosowaniem dutasterytu i

finasterydu w monoterapii, w odniesieniu do średniej zmiany wyniku w skali IPSS, procentowej zmiany objętości gruczołu krokowego, zmiany maksymalnego przepływu cewkowego oraz procentowej zmiany stężenia swoistego antygeny sterczowego po 5 latach względem wartości początkowej [10].

### Badanie Kuiper i wsp. 2016 [11]

W badaniu analizowano pacjentów leczonych dutasterydem lub finasterydem w monoterapii lub terapii łączonej z  $\alpha$ -blokerami (nie podano rodzaju stosowanych  $\alpha$ -blokerów). W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dotyczące porównania leczenia dutasterydem i finasterydem w monoterapii oraz w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem.

Tabela 94. Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu (AUR) i konieczności zabiegu związanego z BPH podczas leczenia dutasterydem w monoterapii względem finasterydu w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [11]#.

Punkt końcowy		Grupa badana dutasteryd w monoterapii; N=3 147	Grupa kontrolna finasteryd w monoterapii; N=2 264	HR [95% CI]*; p**	
				surowy <sup>^</sup>	adjustowany
<b>ogółem</b>					
Konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego z powodu BPH	n (%)	108 (3)	86 (4)	0,85 [0,64; 1,13] p>0,05	0,73 [0,54; 0,98] <sup>^^</sup> p<0,05
	pacjento-lata <i>at risk</i>	4 356	3 132		
	wskaźnik częstości występowania na 1 000 pacjento-lat [95% CI]	25 [20; 30]	28 [22; 34]		
<b>osoba przepisująca lek: lekarz ogólny</b>					
Konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego z powodu BPH	n (%)	9 (1)	14 (1)	0,91 [0,39; 2,13] p>0,05	^^^
	pacjento-lata <i>at risk</i>	915	1 201		
	wskaźnik częstości występowania na 1 000 pacjento-lat [95% CI]	10 [5; 19]	12 [6; 20]		
<b>osoba przepisująca lek: urolog</b>					
Konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego z powodu BPH	n (%)	45 (7)	26 (11)	0,56 [0,35; 0,92] p<0,05	0,77 [0,46; 1,30] <sup>^^^^</sup> p>0,05
	pacjento-lata <i>at risk</i>	433	142		
	wskaźnik częstości występowania na 1 000 pacjento-lat [95% CI]	104 [76; 139]	183 [120; 268]		
Ryzyko ostrego zatrzymania moczu	wskaźnik częstości występowania na 1 000 pacjento-lat	6	5	bd	bd

# okres leczenia i obserwacji – nie podano dokładnych danych, co najmniej 24 miesiące obserwacji i 12 miesięcy leczenia. \*wartości podane w publikacji referencyjnej. \*\*wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej. <sup>^</sup>adjustowane względem lokalizacji geograficznej. <sup>^^</sup> adjustowane względem lokalizacji geograficznej, stosowania się (ang. *adherence*) do leczenia inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy (5-ARI), lekarza przypisującego i liczby wizyt lekarza ogólnego. <sup>^^^</sup> żaden z kowariantów nie był związany z zabiegiem chirurgicznym wobec BPH lub leczeniem 5-ARI. <sup>^^^^</sup>adjustowane względem lokalizacji geograficznej i stosowania się (ang. *adherence*) do leczenia inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy (5-ARI).bd-brak danych.

Wyniki badania wskazują na zmniejszone ryzyko konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego z powodu BPH w populacji pacjentów leczonych dutasterydem w monoterapii w porównaniu do

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



finasterydu w monoterapii. Wynik w populacji ogólnej był istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ) w przypadku hazardu względnego adjustowanego względem lokalizacji geograficznej, stosowania się (ang. *adherence*) do leczenia inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy (5-ARI), lekarza przepisującego lek i liczby wizyt lekarza ogólnego; wynik surowy nie wykazał istotności statystycznej ( $p > 0,05$ ) [11]. Uwzględniając chorych leczonych zarówno monoterapią jak również terapią skojarzoną z  $\alpha$ -blokerami, również wykazano zmniejszone ryzyko konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego z powodu BPH w populacji pacjentów leczonych dutasterylem w porównaniu do finasterydu, które w przypadku adjustowanego parametru HR było istotne statystycznie {HR=0,75 [0,56; 0,99];  $p < 0,05$ } [11].

Ze względu na niewielką liczbę pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zatrzymania moczu, nie było możliwe obliczenie parametru HR dla ocenianego punktu końcowego [11].

**Tabela 95. Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu (AUR) i konieczności zabiegu związanego z BPH podczas leczenia dutasterylem w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [11]#.**

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd+ $\alpha$ - bloker; N=8 675	Grupa kontrolna finasteryd+ $\alpha$ - bloker; N=3 517	HR [95% CI]*; p**		
			surowy <sup>^</sup>	adjustowany	
<b>ogółem</b>					
<b>Konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego z powodu BPH</b>	n (%)	767 (9)	317 (9)	0,91 [0,80; 1,04] $p > 0,05$	0,85 [0,74; 0,97] <sup>^^</sup> $p < 0,05$
	pacjento-lata <i>at risk</i>	12 685	5 646		
	wskaźnik częstości występowania na 1 000 pacjento-lat [95% CI]	61 [56; 65]	56 [50; 63]		
<b>osoba przepisująca lek: lekarz ogólny</b>					
<b>Konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego z powodu BPH</b>	n (%)	74 (4)	44 (4)	1,07 [0,74; 1,56] $p > 0,05$	1,10 [0,76; 1,60] $p > 0,05$ <sup>^^^</sup>
	pacjento-lata <i>at risk</i>	2 389	1 710		
	wskaźnik częstości występowania na 1 000 pacjento-lat [95% CI]	31 [24; 39]	26 [19; 35]		
<b>osoba przepisująca lek: urolog</b>					
<b>Konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego z powodu BPH</b>	n (%)	272 (16)	105 (24)	0,53 [0,42; 0,66] $p < 0,05$	0,62 [0,50; 0,78] <sup>^^^^</sup> $p < 0,05$
	pacjento-lata <i>at risk</i>	1 097	223		
	wskaźnik częstości występowania na 1 000 pacjento-lat [95% CI]	248 [219; 279]	472 [386; 571]		
<b>Ryzyko ostrego zatrzymania moczu</b>	wskaźnik częstości występowania na 1 000 pacjento-lat	9	5	bd	bd

# okres leczenia i obserwacji – nie podano dokładnych danych, co najmniej 24 miesiące obserwacji i 12 miesięcy leczenia. \*wartości podane w publikacji referencyjnej. \*\*wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej. <sup>^</sup>adjustowane względem lokalizacji geograficznej. <sup>^^</sup>adjustowane względem lokalizacji geograficznej, stosowania się (ang. *adherence*) do leczenia inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy (5-ARI), lekarza przypisującego i liczby wizyt lekarza ogólnego. <sup>^^^</sup>adjustowane względem lokalizacji geograficznej i stosowania się (ang. *adherence*) do leczenia inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy (5-ARI). <sup>^^^^</sup>adjustowane względem lokalizacji geograficznej, stosowania się (ang. *adherence*) do leczenia inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy (5-ARI) i dozowania leku. bd-brak danych.

Analizy przeprowadzone w populacji pacjentów stosujących dutasteryd i finasteryd w kombinacji z  $\alpha$ -blokerami potwierdziły wyniki otrzymane w grupie chorych leczonych inhibitorami 5- $\alpha$ -reduktazy w monoterapii [11].

### Badanie Issa i wsp. 2007 [12]

Tabela 96. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [12]<sup>^</sup>.

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana dutasteryd + $\alpha$ -bloker; N=366 % pacjentów	Grupa kontrolna finasteryd + $\alpha$ -bloker; N=1 626 % pacjentów	HR [95% CI] <sup>*</sup>	Wartość p <sup>*</sup>
Ostre zatrzymanie moczu	od 150 do 365 dnia terapii	5,3	8,3	0,509 [0,287; 0,902] <sup>#</sup>	<b>0,0207<sup>#</sup></b>
Konieczność leczenia chirurgicznego z powodu BPH		1,4	3,4	0,549 [0,285; 1,061] <sup>#</sup>	0,0745 <sup>#</sup>

<sup>^</sup>-okres leczenia i obserwacji – 1 rok. <sup>\*</sup>wartości podane w publikacji referencyjnej. <sup>#</sup>-analiza przeprowadzona z uwzględnieniem czynników zakłócających.

Uwzględniając początkową charakterystykę pacjentów, wykazano że w okresie od 150 do 365 dnia terapii, u chorych przyjmujących dutasteryd raportowano o 49,1% mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu (efekt istotny statystycznie –  $p < 0,05$ ) oraz o 45,1% mniejsze prawdopodobieństwo konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH (wynik nieistotny statystycznie –  $p > 0,05$ ), w porównaniu do chorych leczonych finasterydem [12].

Podobną zależność obserwowano w analizach wrażliwości, które dotyczyły krótszego okresu leczenia – 120 pierwszych dni terapii vs 150 pierwszych dni terapii. W tych analizach wykazano, że u pacjentów leczonych dutasterydem obserwowano o 32,8% mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu niż u pacjentów przyjmujących finasteryd [12].

Tabela 97. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wartość HR dla epizodów ostrego zatrzymania moczu [12]<sup>^</sup><sup>#</sup>.

Czynnik	HR [95% CI] <sup>*</sup>	Wartość p <sup>*</sup>
Dutasteryd	0,509 [0,287; 0,902]	<b>0,0207</b>
Wiek 55-64 lat	0,786 [0,484; 1,277]	0,3309
Wiek $\geq 65$ lat	0,727 [0,462; 1,145]	0,1690
Stadium rozrostu gruczołu krokowego	0,983 [0,641; 1,507]	0,9358
ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> <sup>**</sup>	0,973 [0,845; 1,121]	0,7039
Liczba przepisanych $\alpha$ -blokerów	0,998 [0,968; 1,029]	0,9071
Liczba wizyt lekarskich związanych z BPH	1,255 [1,144; 1,377]	<b>&lt;0,0001</b>
Obecność kamicy pęcherza moczowego	0,994 [0,400; 2,467]	0,9889
Obecność krwiomoczu	1,156 [0,677; 1,971]	0,2815

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Leczenie przed rokiem 2003</b>	0,818 [0,551; 1,215]	0,3203
-----------------------------------	----------------------	--------

^-okres leczenia i obserwacji – 1 rok. #-model proporcjonalnego hazardu Coxa adjustowanego czynnikami zakłócającymi. \*wartości podane w publikacji referencyjnej. \*\*ang. *Charlson Comorbidity Index* służy ocenie chorób współtowarzyszących.

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że oprócz leczenia dutasterydem, jedynym czynnikiem istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wpływającym na czas do wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu była liczba wizyt lekarskich związanych z BPH [12].

**Tabela 98. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wartość HR dla konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH [12]^#.**

Czynnik	HR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Dutasteryd</b>	0,549 [0,285; 1,061]	0,0745
<b>Wiek 55-64 lat</b>	0,971 [0,565; 1,670]	0,9160
<b>Wiek <math>\geq 65</math> lat</b>	0,374 [0,191; 0,731]	<b>0,0040</b>
<b>Stadium rozrostu gruczołu krokowego</b>	1,241 [0,842; 1,831]	0,2751
ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> **	0,978 [0,815; 1,173]	0,8120
<b>Liczba przepisanych <math>\alpha</math>-blokerów</b>	0,973 [0,936; 1,011]	0,1633
<b>Liczba wizyt lekarskich związanych z BPH</b>	1,518 [1,376; 1,675]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Obecność kamicy pęcherza moczowego</b>	1,079 [0,335; 3,469]	0,8990
<b>Obecność krwiomoczu</b>	0,967 [0,478; 1,956]	0,9258
<b>Leczenie przed rokiem 2003</b>	0,692 [0,419; 1,143]	0,1505

^-okres leczenia i obserwacji – 1 rok. #-model proporcjonalnego hazardu Coxa adjustowanego czynnikami zakłócającymi. \*wartości podane w publikacji referencyjnej. \*\*ang. *Charlson Comorbidity Index* służy ocenie chorób współtowarzyszących.

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że czynnikami istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wpływającymi na czas do konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH były: wiek  $\geq 65$  lat oraz liczba wizyt lekarskich związanych z BPH [12].

### Badanie Naslund i wsp. 2007 [13]

**Tabela 99. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [13]^.**

Punkt końcowy	Dni terapii	Grupa badana dutasteryd+ $\alpha$ -bloker; N=503 % pacjentów	Grupa kontrolna finasteryd+ $\alpha$ -bloker; N=1 940 % pacjentów
<b>Stosowanie terapii <math>\alpha</math>-blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej</b>	1	100,0	100,0
	30	100,0	100,0
	60	98,9	99,1
	90	96,2	97,6
	120	94,1	94,7
	150	91,0	92,0
	180	87,4	89,0
	210	82,2	85,9

	240	75,6	82,1
	270	70,8	79,3
	300	64,5	75,5
	330	59,2	71,6
	365	48,9	58,7

^ -okres leczenia i obserwacji – 1 rok.

W trakcie rocznej terapii, u większego odsetka pacjentów leczonych dutasterydem niż finasterydem możliwe było zaprzestanie stosowania  $\alpha$ -blokeru [13].

Tabela 100. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wartość HR dla zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej [13] ^#.

Czynnik	HR [95% CI] *	Wartość p*
Dutasteryd	1,199 [1,002; 1,436]	<b>0,0479</b>
Wiek	1,004 [0,996; 1,012]	0,3212
<b>Stosowanie <math>\alpha</math>-blokeru przed rozpoczęciem terapii 5-ARI</b>	1,333 [1,066; 1,665]	<b>0,01115</b>
<b>Liczba wizyt lekarskich związanych z BPH</b>	1,053 [1,009; 1,098]	<b>0,0172</b>
ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> **	0,959 [0,916; 1,005]	0,0812
<b>Stadium rozrostu gruczołu krokowego powyżej 2***</b>	1,026 [0,855; 1,232]	0,7882
Korzystanie z pomocy urologa	0,611 [0,525; 0,710]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Liczba dni leczenia <math>\alpha</math>-blokerem przed rozpoczęciem terapii 5-ARI</b>	0,995 [0,994; 0,997]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Stosowanie uroselektywnego <math>\alpha</math>-blokeru</b>	1,498 [1,276; 1,759]	<b>&lt;0,0001</b>
Leczenie przed rokiem 2003	1,024 [0,866; 1,210]	0,7840
<b>Obecność krwimoczu</b>	0,927 [0,753; 1,141]	0,4746
<b>Obecność kamicy pęcherza moczowego</b>	1,089 [0,790; 1,502]	0,6031

^ -okres leczenia i obserwacji – 1 rok. # -model proporcjonalnego hazardu Coxa adjustowanego czynnikami zakłócającymi. \*wartości podane w publikacji referencyjnej. \*\*ang. *Charlson Comorbidity Index* służy ocenie chorób współtowarzyszących.. \*\*\*- oceniane na podstawie ang. *Thomson Medstat Disease Staging coding criteria*. 5-ARI - inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy.

Uwzględniając wpływ czynników zakłócających, wykazano że prawdopodobieństwo zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem było o 19,9% większe (wynik istotny statystycznie –  $p < 0,05$ ) u pacjentów leczonych dutasterydem w porównaniu do chorych otrzymujących finasteryd, podczas roku terapii. Do innych czynników istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wpływających na czas do zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem należały: stosowanie  $\alpha$ -blokeru przed rozpoczęciem terapii 5-ARI, liczba wizyt lekarskich związanych z BPH, korzystanie z pomocy urologa, liczba dni leczenia  $\alpha$ -blokerem przed rozpoczęciem terapii 5-ARI oraz stosowanie uroselektywnego  $\alpha$ -blokeru [13].



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## Badanie Cindolo i wsp. 2013 [14]

Tabela 101. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w monoterapii lub w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [14]^.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd ± $\alpha$ -bloker; N=1 021		Grupa kontrolna finasteryd ± $\alpha$ -bloker; N=7 111		IRR [95% CI] dutasteryd vs finasteryd*	Wartość p*
	n	wskaźnik częstości# [95% CI]	n	wskaźnik częstości# [95% CI]		
Ryzyko hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego)	64	16,07 [12,58; 20,53]	609	21,76 [20,10; 23,56]	0,74 [0,57; 0,96]	<b>0,0210</b>
Ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH	64	15,91 [12,45; 20,33]	611	21,69 [20,03; 23,48]	0,73 [0,57; 0,95]	<b>0,0183</b>
Nowe rozpoznanie raka gruczołu krokowego	34	8,34 [5,96; 11,68]	296	10,25 [9,15; 11,49]	0,81 [0,57; 1,16]	0,2552

^.-okres leczenia i obserwacji – 5 lat. n-liczba pacjentów ze zdarzeniami. \*wartości dla różnicy pomiędzy grupami podane w publikacji referencyjnej. #wskaźnik częstości przypadający na 1 000 pacjento-lat. IRR- ang. *incidence rate ratios*; iloraz częstości.

Przeprowadzona analiza wykazała istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) redukcję częstości hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego) jak również zabiegów chirurgicznych z powodu BPH w wyniku stosowania dutasterydu w porównaniu do finasterydu, u pacjentów z BPH. Obserwowano również nieistotną statystycznie ( $p > 0,05$ ) tendencję do redukcji prawdopodobieństwa nowego rozpoznania raka gruczołu krokowego [14].

Tabela 102. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w monoterapii lub w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [14]^#.

Punkt końcowy		Dutasteryd ± $\alpha$ -bloker vs finasteryd ± $\alpha$ -bloker HR [95% CI]*	Wartość p*
Przeżycie wolne od hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego)	analiza bez dopasowania N=1 021 w grupie dutasterydu i N=7 111 w grupie finasterydu	0,75 [0,58; 0,98]	<b>0,0323</b>
	analiza z dopasowaniem** N=1 021 w grupie dutasterydu i N=1 021 w grupie finasterydu	0,76 [0,54; 1,07]	0,11
Przeżycie wolne od zabiegu chirurgicznego z powodu BPH	analiza bez dopasowania	0,75 [0,58; 0,98]	<b>0,0314</b>
	analiza z dopasowaniem**	0,68 [0,48; 0,96]	<b>&lt;0,02</b>
Przeżycie wolne od nowego rozpoznania raka gruczołu krokowego	analiza bez dopasowania	0,81 [0,57; 1,16]	<b>0,2487</b>
	analiza z dopasowaniem**	0,78 [0,48; 1,27]	0,31

^.-okres leczenia i obserwacji – 5 lat. \*wartości dla różnicy pomiędzy grupami podane w publikacji referencyjnej. #analiza wieloczynnikowa z uwzględnieniem następujących zmiennych: wiek, choroby współtowarzyszące oceniane na podstawie ang. *Charlson Comorbidity Index*, wcześniejsze hospitalizacje z powodu BPH, wcześniejsze zabiegi chirurgiczne z powodu BPH, wcześniejsze czynniki ryzyka, wcześniejsze leczenie  $\alpha$ -blokerami. \*\*W badaniu wykorzystano metodę ang. *propensity score matching*, która oparta jest o dokładne dopasowanie wg cech i ma na celu utworzenie grupy kontrolnej, składającej się z pacjentów w jak największym stopniu podobnych do tych, którzy znaleźli się w grupie badanej [128].

Wyniki pierwotnej analizy przeprowadzonej bez dopasowania wykazały istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę dutasterydu nad finasterydem w zakresie przeżycia wolnego od hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego) jak również przeżycia wolnego od zabiegu chirurgicznego z powodu BPH. Analiza przeprowadzona z wykorzystaniem metody ang. *propensity score matching*, potwierdziła przewagę dutasterydu nad finasterydem w zakresie przeżycia wolnego od zabiegu chirurgicznego z powodu BPH [14].

### Badanie Cindolo i wsp. 2013 [15]

Tabela 103. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w monoterapii lub w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [15]<sup>^</sup> - wyniki po dopasowaniu grup#.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd $\pm$ $\alpha$ -bloker; N=6 362; wskaźnik częstości## [95% CI]	Grupa kontrolna finasteryd $\pm$ $\alpha$ -bloker; N=6 362; wskaźnik częstości## [95% CI]	Dutasteryd $\pm$ $\alpha$ -bloker vs finasteryd $\pm$ $\alpha$ -bloker HR [95% CI]* <sup>^^</sup>	Wartość p*
Ryzyko hospitalizacji z powodu BPH (bez zabiegu chirurgicznego)	8,07 [7,10; 9,17]	9,25 [8,19; 10,44]	0,87 [0,73; 1,05]	0,1377
Ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH	18,28 [17,17; 20,32]	21,28 [19,24; 23,06]	0,82 [0,73; 0,93]	<b>0,0025</b>
Nowe rozpoznanie raka gruczołu krokowego	8,01 [7,07; 9,08]	9,38 [8,32; 10,58]	0,76 [0,65; 0,85]	<b>0,0116</b>

<sup>^</sup>-okres leczenia i obserwacji – 5 lat. #W badaniu wykorzystano metodę ang. *propensity score matching*, która oparta jest o dokładne dopasowanie wg cech i ma na celu utworzenie grupy kontrolnej, składającej się z pacjentów w jak największym stopniu podobnych do tych, którzy znaleźli się w grupie badanej [128]. \*wartości dla różnicy pomiędzy grupami podane w publikacji referencyjnej. ##wskaźnik częstości przypadający na 1 000 pacjento-lat. ^^analiza wieloczynnikowa z uwzględnieniem następujących zmiennych: wiek, choroby współtowarzyszące oceniane na podstawie ang. *Charlson Comorbidity Index*, wcześniejsze hospitalizacje z powodu BPH, wcześniejsze zabiegi chirurgiczne z powodu BPH, wcześniejsze czynniki ryzyka, wcześniejsze leczenie  $\alpha$ -blokerami.

Wykazano, że stosowanie dutasterydu prowadzi do istotnego statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszenia prawdopodobieństwa przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z powodu BPH oraz nowego rozpoznania raka gruczołu krokowego w porównaniu do leczenia finasterydem, w populacji pacjentów z BPH [15].

### Badanie DerSarkissian i wsp. 2016 [16]

Tabela 104. Skuteczność leczenia dutasterydem skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [16]<sup>^</sup> - wyniki surowe.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd + $\alpha$ -bloker; N=4 125; n (%)	Grupa kontrolna finasteryd + $\alpha$ -bloker; N=2 778; n (%)	Wartość p*
Ostre zatrzymanie moczu	138 (3,3)	129 (4,6)	<b>0,0061</b>
Ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH	85 (2,1)	73 (2,6)	0,1223
Postęp choroby	198 (4,8)	179 (6,4)	<b>0,0032</b>
Poszczególne objawy zawarte w skali IPSS: uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza	194 (4,7)	141 (5,1)	0,4799

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



	<b>częstomocz</b>	222 (5,4)	170 (6,1)	0,1941
	<b>mikcja przerywana</b>	14 (0,3)	10 (0,4)	0,8867
	<b>parcia nagłące</b>	48 (1,2)	54 (1,9)	<b>0,0084</b>
	<b>słaby strumień moczu</b>	102 (2,5)	64 (2,3)	0,6533
	<b>wyczekiwanie na mikcję</b>	2 (0,0)	2 (0,1)	1,0000
	<b>nokturia</b>	234 (5,7)	160 (5,8)	0,8788

^Okres leczenia 5 miesięcy; okres obserwacji: 12 miesięcy. \*wartości dla różnicy pomiędzy grupami podane w publikacji referencyjnej.

Surowe wyniki wskazują na istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu oraz postępu choroby w wyniku leczenia dutasterydem w porównaniu do finasterydu [16].

Tabela 105. Skuteczność leczenia dutasterydem skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [16]^ - analiza regresji, wyniki dostosowane#.

Punkt końcowy	Dutasteryd + $\alpha$ -bloker vs finasteryd + $\alpha$ -bloker			
	Analiza główna; N=6 903		Analiza wrażliwości; N=8 666	
	HR [95% CI]*	wartość p*	HR [95% CI]*	wartość p*
Ostre zatrzymanie moczu	0,845 [0,660; 1,070]	0,1643	0,792 [0,614; 1,022]	0,0641
Ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH	0,806 [0,568; 1,171]	0,2525	0,816 [0,595; 1,148]	0,2084
Postęp choroby	0,834 [0,663; 1,043]	0,1122	0,824 [0,663; 1,022]	0,0721

^Okres leczenia 5 miesięcy; okres obserwacji: 12 miesięcy. \*wartości dla różnicy pomiędzy grupami podane w publikacji referencyjnej. #zastosowano metodę statystyczną ang. *inverse probability of treatment (IPT) weighted regression models*.

Analizy przeprowadzone po dostosowaniu wyników względem czynników zakłócających, nie wykazały istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy leczeniem dutasterydem i finasterydem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu, ryzyka zabiegu chirurgicznego z powodu BPH oraz postępu choroby [16].

### Badanie Choi i wsp. 2010 [17]

Tabela 106. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z alfuzosyną względem finasterydu w skojarzeniu z alfuzosyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [17].

Punkt końcowy**	Grupa badana dutasteryd+ alfuzosyna; N=83 średnia $\pm$ SD#	Grupa kontrolna finasteryd+ alfuzosyna; N=136 średnia $\pm$ SD#	Wartość p*
Zmiana objętości gruczołu krokowego [g]	6,6 $\pm$ 7,5	4,9 $\pm$ 6,9	0,084
Zmiana stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) [ng/ml]	0,80 $\pm$ 1,10	0,80 $\pm$ 2,30	0,886
Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) [ml/s]	1,3 $\pm$ 6,5	0,3 $\pm$ 6,7	0,299
Zmiana objętości oddawanego moczu [ml]	1,3 $\pm$ 116,0	6,6 $\pm$ 223,6	0,851

<b>Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji [ml]</b>		20,0±52,7	14,8±39,9	0,409
<b>Zmiana nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych oceniana w skali IPSS</b>	<b>ogólny wynik</b>	4,1±6,2	3,4±6,3	0,430
	<b>wynik dotyczący oceny jakości życia</b>	0,4±0,8	0,2±0,9	0,083

\*wartości p dla różnicy pomiędzy grupami podane w publikacji referencyjnej. \*\*-zmiana parametru po 1 roku leczenia względem wartości początkowej. #-w badaniu nie podano jednoznacznie czy podane wartości oznaczają SD.

Przeprowadzone analizy wykazały brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy podawaniem dutasterydu i finasterydu stosowanych w skojarzeniu z alfuzosyną, w odniesieniu do wszystkich ocenianych parametrów skuteczności [17].

Tabela 107. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z alfuzosyną względem finasterydu w skojarzeniu z alfuzosyną, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [17]^.

<b>Punkt końcowy**</b>		<b>Grupa badana dutasteryd+ alfuzosyna; N=83 średnia±SD#</b>	<b>Grupa kontrolna finasteryd+ alfuzosyna; N=136 średnia±SD#</b>	<b>Wartość p*</b>
<b>Stosunek objętości gruczołu krokowego</b>		0,83±0,16	0,87±0,14	0,052
<b>Stosunek stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA)</b>		0,67±0,39	0,85±0,62	<b>0,019</b>
<b>Stosunek maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax)</b>		1,41±2,07	1,14±0,57	0,163
<b>Stosunek objętości oddawanego moczu</b>		1,26±0,95	1,46±3,13	0,575
<b>Stosunek objętości moczu zalegającego po mikcji</b>		1,00±0,89	1,05±1,08	0,724
<b>Stosunek nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych oceniana w skali IPSS</b>	<b>ogólny wynik</b>	0,98±0,47	1,02±0,78	0,764
	<b>wynik dotyczący oceny jakości życia</b>	0,91±0,32	0,97±0,35	0,247

^ -okres leczenia i obserwacji – 1 rok. \*wartości p dla różnicy pomiędzy grupami podane w publikacji referencyjnej. \*\*-stosunek (ang. *ratio*) wartości poszczególnych parametrów po zastosowanym leczeniu do wartości sprzed leczenia. #-w badaniu nie podano jednoznacznie czy podane wartości oznaczają SD.

Zarówno dutasteryd jak i finasteryd znamienne redukował stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) jak i zmniejszał objętość gruczołu krokowego. Porównanie pomiędzy grupami wykazało istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnicę pomiędzy grupami jedynie w zakresie stosunku wartości stężenia PSA po zastosowanym leczeniu do wartości sprzed leczenia [17].

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## Badanie Choi i wsp. 2012 [18]

Tabela 108. Skuteczność leczenia dutasterylem w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [18]^.

Punkt końcowy**	Grupa badana dutasteryd + $\alpha$ -bloker; N=225	Grupa kontrolna finasteryd + $\alpha$ -bloker; N=129	Wartość p*
Zmniejszenie objętości gruczołu krokowego [g]; średnia (%)	15,7 (28,2)	10,3 (20,5)	<0,01
Zmniejszenie stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA) [ng/ml]; średnia (%)	0,83 (43,6)	0,74 (39,2)	0,02
Zmniejszenie nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych oceniane w skali IPSS; średnia	4,6	3,5	<0,01
Zmiana jakości życia; średnia	1,5	1,4	0,73
Zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) [ml/s]; średnia	2,65	2,11	0,61
Zmniejszenie objętości moczu zalegającego po mikcji [ml]; średnia (%)	17,9 (33,3)	17,7 (29,7)	0,14

^ -okres leczenia i obserwacji – 1 rok. \*wartości p dla różnicy pomiędzy grupami podane w publikacji referencyjnej. \*\*-zmiana parametru po 1 roku leczenia względem wartości początkowej.

Przeprowadzone analizy wykazały istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę leczenia dutasterylem w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem nad terapią finasterydem z  $\alpha$ -blokerem, w zakresie zmniejszenia objętości gruczołu krokowego i nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych ocenianych w skali IPSS, jak również redukcji stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA) [18].

## Populacja starszych ( $\geq 65$ r. ż.) pacjentów z BPH

### Badanie Fenter i wsp. 2008 [19]

Tabela 109. Skuteczność leczenia dutasterylem w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u starszych ( $\geq 65$  r. ż.) pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [19]^.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd $\pm$ $\alpha$ -bloker; N=2 545 % pacjentów	Grupa kontrolna finasteryd $\pm$ $\alpha$ -bloker; N=2 545 % pacjentów	OR [95% CI]*	Wartość p*
Ostre zatrzymanie moczu	12	14,7	0,79 [0,68; 0,93]	0,0042
Konieczność leczenia chirurgicznego z powodu BPH	3,9	5,1	0,77 [0,61; 0,98]	0,03

^ -okres leczenia i obserwacji – 1 rok. \*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności leczenia

chirurgicznego z powodu BPH w wyniku zastosowania dutasterydu w porównaniu do finasterydu, w populacji starszych ( $\geq 65$  r. ż.) pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Po dostosowaniu względem początkowych zmiennych, u pacjentów leczonych dutasterydem obserwowano o 21% niższe prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu oraz o 23% niższe prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH, niż u chorych otrzymujących finasteryd [19].

### Badanie Issa i wsp. 2008 [20]

Tabela 110. Skuteczność leczenia dutasterydem w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u starszych ( $\geq 65$  r. ż.) pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [20]^.

Punkt końcowy	Dni terapii	Grupa badana dutasteryd + $\alpha$ - bloker; N=837 % pacjentów	Grupa kontrolna finasteryd + $\alpha$ - bloker; N=837 % pacjentów	HR [95% CI]^*	Wartość p^*
<b>Zaprzestanie terapii <math>\alpha</math>- blokerem po rozpoczęciu terapii skojarzonej</b>	1-45	0	0	1,69 [1,49; 1,93]	<b>0,001</b>
	30	0	0		
	60	3,0	2,9		
	90**	13,1	8,2		
	120	22,1	12,8		
	180	35,1	22,7		
	240	45,1	29,8		
	300	53,4	36,8		
	365	61,9	43,7		

^ -okres leczenia i obserwacji – 1 rok. \*wartości podane w publikacji referencyjnej. \*\*wyniki analizy post-hoc wykazały, że większe prawdopodobieństwo zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem w grupie dutasterydu względem finasterydu było istotne statystycznie od 90. dnia terapii.

Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały, że pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat leczeni dutasterydem, istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) częściej mogli zakończyć stosowanie  $\alpha$ -blokerem, w porównaniu do chorych leczonych finasterydem. Po 12 miesiącach leczenia terapię skojarzoną stosowało 38,1% chorych z grupy dutasterydu i aż 56,3% pacjentów z grupy finasterydu. Istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo zaprzestania terapii  $\alpha$ -blokerem w grupie leczonej dutasterydem względem finasterydu było obserwowane już od 3 miesiąca terapii [20].

**Badania prospektywne i retrospektywne - dutasteryd (produkt leczniczy Adadut®) w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami w porównaniu do finasterydu w monoterapii lub skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerami, w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) – profil bezpieczeństwa**

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## Badanie Kaplan i wsp. 2012 [10]

Oceny nasilenia zaburzeń erekcji dokonywano w oparciu o kwestionariusz IIEF (ang. *International Index of Erectile Function*). Zawiera on pytania dotyczące: funkcji erekcji, satysfakcji ze stosunku płciowego, funkcji orgazmu, popędu seksualnego, funkcji ogólnego zadowolenia. Wynik ogólny mieści się w zakresie od 2 do 75 punktów. Niższy wynik oznacza większe zaburzenia funkcji seksualnych.

Tabela 111. Profil bezpieczeństwa dutasterynu w monoterapii w porównaniu do finasterynu w monoterapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [10].

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd; N=211; n (%)	Grupa badana finasteryd; N=197; n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Przedwczesne przerwanie leczenia</b>	121 (57,5)	84 (42,6)	1,34 [1,10; 1,65]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Przedwczesne przerwanie leczenia z powodu:</b>				
Zaburzenia erekcji	15 (7,1)	7 (3,6)	2,00 [0,86; 4,69]	>0,05
Zaburzenia ejakulacji	10 (4,7)	7 (3,6)	1,33 [0,54; 3,33]	>0,05
Spadek libido	11 (5,2)	6 (3,1)	1,71 [0,67; 4,39]	>0,05
Nudności	4 (1,9)	3 (1,5)	1,24 [0,32; 4,92]	>0,05
Podrażnienie skóry	2 (0,9)	2 (1,0)	0,93 [0,17; 5,25]	>0,05
Przekrwienie błony śluzowej nosa	1 (0,5)	1 (0,5)	0,93 [0,10; 8,91]	>0,05
Kaszel	1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=6,91 [0,14; 349,28]	>0,05
Utrata z badania	77 (36,5)	58 (29,4)	1,24 [0,94; 1,64]	>0,05
<b>Inne</b>				
Tkliwość piersi/powiększenie piersi	9 (3,3)	3 (1,5)	2,80 [0,83; 9,48]	>0,05
Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd; N=211; średnia±SD	Grupa badana finasteryd; N=197; średnia±SD	MD [95% CI]*	Wartość p
<b>Zmiana względem wartości początkowej w wyniku IIEF po 5 latach leczenia</b>	-3,9 ± 2,1	-2,7 ± 1,7	-1,2 [-1,57; -0,83]	<b>&lt;0,05</b>

#okres leczenia i obserwacji – do 5 lat. \*wartości obliczone przez Autorów Analizy.

Podano, że istotnie statystycznie ( $p < 0,01$ ) wyższy odsetek pacjentów został wycofany z badania z powodu zaburzeń ejakulacji, zaburzeń erekcji i spadku libido w grupie leczonej dutasterynem w porównaniu do grupy finasterynu. Raportowano istotnie statystycznie ( $p < 0,01$ ) wyższe ryzyko wystąpienia tkliwości/powiększenia piersi, wykazano również znamienne większą redukcję wyniku oceny funkcji seksualnych dokonywanej według kwestionariusza IIEF w grupie leczonej dutasterynem w porównaniu do grupy finasterynu [10].

Obliczenia własne Autorów analizy klinicznej wykazały, że dutasteryd istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zwiększał ryzyko przedwczesnego wycofania z badania w porównaniu do finasterynu. Nie wykazano znamiennej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w odniesieniu do

ryzyka wycofania z badania z powodu poszczególnych analizowanych parametrów oceny bezpieczeństwa, jak również różnic pomiędzy grupami w ocenie nasilenia zaburzeń erekcji przeprowadzanych w oparciu o kwestionariusz IIEF [10].

### Badanie Choi i wsp. 2012 [18]

Tabela 112. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem względem finasterydu w skojarzeniu z  $\alpha$ -blokerem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [18]<sup>^</sup>.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd + $\alpha$ -bloker; N=225 n (%)	Grupa kontrolna finasteryd+ $\alpha$ -bloker; N=129 n (%)	Wartość p*
Impotencja	9 (4)	6 (4,7)	0,32
Spadek libido	6 (2,7)	3 (2,3)	0,51
Zaburzenia ejakulacji	4 (1,8)	2 (1,6)	0,64
Ginekomastia	1 (0,4)	1 (0,8)	0,40
Inne	2 (0,9)	0 (0)	0,14
<b>Ogółem</b>	22 (9,8)	12 (9,3)	0,61

<sup>^</sup>-okres leczenia i obserwacji – 1 rok. \*wartości p dla różnicy pomiędzy grupami podane w publikacji referencyjnej.

Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnic w profilu bezpieczeństwa dutasterydu i finasterydu stosowanych u pacjentów z BPH [18].

### Badania prospektywne - dutasteryd (produkt leczniczy Adadut®) w monoterapii, w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH)



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 113. Opis metodyki badania Desgrandchamps i wsp. 2006 [21].

Opis metodyki badania Desgrandchamps i wsp. 2006 [21]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie wielośrodkowe, prospektywne, jednoramienne. Główne kryteria włączenia: -mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z objawowym, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), -objętość gruczołu krokowego $\geq 30$ ml oceniana w badaniu <i>per rectum</i> .
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd w monoterapii; N=400.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia - 24 tygodnie, okres obserwacji – 40 tygodni.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut®.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Odsetek pacjentów raportujących zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych o <math>\geq 3</math> punkty w skali IPSS – główny punkt końcowy</b>	Oceniany po 24 tygodniach leczenia.
<b>Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych</b>	Oceniane w skali IPSS (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> ) przed leczeniem oraz po 12 i 24 tygodniach leczenia, jako zmiana ogólnego wyniku jak również objawów fazy napełniania i opróżniania.
<b>Wynik w skali ang. BPH Impact Index</b>	Oceniany przed leczeniem oraz po 12 i 24 tygodniach leczenia w skali od 0 do 13 punktów.
<b>Dolegliwości pacjenta</b>	Oceniane przed leczeniem oraz po 12 i 24 tygodniach leczenia w wizualnej skali analogowej (ang. <i>visual analogue scale</i> ; VAS) przez pacjenta. Skala obejmuje punktację od 0 do 100, wyższy wynik oznacza większe dolegliwości.
<b>Zadowolenie z leczenia</b>	Oceniane przed leczeniem oraz po 12 i 24 tygodniach leczenia w wizualnej skali analogowej (ang. <i>visual analogue scale</i> ; VAS) przez pacjenta. Skala obejmuje punktację od 0 do 100, wyższy wynik oznacza większe zadowolenie.
<b>Ocena funkcji seksualnych</b>	Pacjentom zadawano następujące pytania: 1. czy jesteś aktywny seksualnie? 2. czy doświadczyłeś obecnie lub podczas 3 ostatnich miesięcy: impotencji, spadku libido lub zaburzeń ejakulacji?
<b>Ocena profilu bezpieczeństwa</b>	Przeprowadzana w okresie 24 tygodni leczenia i 16 kolejnych tygodni obserwacji.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Spośród 400 zrekrutowanych pacjentów, ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i u których możliwa była ocena podczas co najmniej jednej z wizyt kontrolnych (N=366), ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (N=399).	
Ocena skuteczności odbywała się po 12 i 24 tygodniach terapii, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzano co 4 tygodnie.	

Tabela 114. Opis metodyki badania Matsukawa i wsp. 2014 [22].

Opis metodyki badania Matsukawa i wsp. 2014 [22]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie jednoosrodkowe, prospektywne, jednoramienne. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), wcześniej nieleczeni, -wynik oceny nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych w skali IPSS $\geq 8$ , -wynik oceny jakości życia w skali IPSS $\geq 3$ , -objętość gruczołu krokowego $\geq 25$ ml oceniana w przezbrzusznym badaniu ultrasonograficznym, -maksymalny przepływ cewkowy ( $Q_{max}$ ) $< 15$ ml/s przy objętości opróżniania $\geq 100$ ml, -objętość moczu zalegającego po mikcji $< 150$ ml.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd w monoterapii; N=105.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji – 12 miesięcy.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut®.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Subiektywna ocena objawów choroby</b>	
<b>Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych</b>	Oceniane w skali IPSS (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> ) przed leczeniem oraz po 2, 6 i 12 miesiącach leczenia.
<b>Ocena dolegliwości objawów choroby</b>	Przeprowadzana w oparciu o skalę BII (ang. <i>BPH Impact Index</i> ) oraz OABSS przed leczeniem oraz po 2, 6 i 12 miesiącach leczenia.
<b>Obiektywna ocena objawów choroby</b>	
<b>Objętość gruczołu krokowego</b>	Oceniana w wyniku przezbrzuszej ultrasonografii.
<b>Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA)</b>	Brak.
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (<math>Q_{max}</math>)</b>	Oceniany za pomocą badania uroflowmetrycznego.
<b>Pierwsza chęć oddania moczu (ang. <i>first desire to void</i>; FDV)</b>	Oceniane za pomocą badań urodynamicznych przed leczeniem oraz po 2, 6 i 12 miesiącach leczenia.
<b>Maksymalna pojemność cystometryczna pęcherza moczowego (ang. <i>maximum cystometric capacity</i>; MCC)</b>	
<b>Mimowolne skurcze mięśnia wypieracza (ang. <i>Involuntary detrusor contraction</i>; IDC)</b>	
<b>Ciśnienie wypieracza podczas maksymalnego przepływu cewkowego (ang. <i>detrusor pressure at maximum flow rate</i>; Pdet<math>Q_{max}</math>)</b>	
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji (PVR)</b>	
<b>Wskaźnik oceny przeszkody podpęcherzowej (ang. <i>bladder outlet obstruction index</i>; BOOI)</b>	
<b>Ocena profilu bezpieczeństwa</b>	
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Spośród 105 zrekrutowanych pacjentów, ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji 97 chorych, 2 chorych przedwcześnie zakończyło leczenie, u 6 chorych nie przeprowadzono odpowiednich badań.	

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 115. Opis metodyki badania Shigehara i wsp. 2016 [23].

Opis metodyki badania Shigehara i wsp. 2016 [23]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie prospektywne, jednoramienne. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z klinicznie potwierdzonym, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), -wynik w skali IPSS $\geq 8$ punktów, -objętość gruczołu krokowego $\geq 20$ ml oceniana w ultrasonografii przezoobytnej (TRUS).
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd w monoterapii; N=60.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji – 52 tygodnie.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut®.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Stężenie swoistego antygeny sterczowego (PSA), poziom dihydrotestosteronu i testosteronu</b>	Oceniane przed leczeniem oraz po 12 miesiącach leczenia.
<b>Objętość gruczołu krokowego (ang. total prostate volume; TPV)</b>	Oceniana w ultrasonografii przezoobytnej (TRUS), przed leczeniem oraz po 12 miesiącach leczenia.
<b>Ocena dolegliwości objawów choroby</b>	Przeprowadzana przez pacjenta w oparciu o skalę OABSS (ang. <i>Overactive Bladder Symptom Score</i> ), przed leczeniem oraz po 12 miesiącach leczenia.
<b>Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych</b>	Oceniane przez pacjenta w oparciu o skalę IPSS (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> ), przed leczeniem oraz po 12 miesiącach leczenia.
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)</b>	Oceniany za pomocą badania uroflowmetrycznego, przed leczeniem oraz po 12 miesiącach leczenia.
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. post-voided residual; PVR)</b>	Oceniana za pomocą badania ultrasonograficznego, przed leczeniem oraz po 12 miesiącach leczenia.
<b>Objętość oddawanego moczu (ang. voided volume; VV)</b>	Oceniana za pomocą badania uroflowmetrycznego, przed leczeniem oraz po 12 miesiącach leczenia.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Pacjentów podzielono na dwie grupy, w zależności od stopnia redukcji gruczołu krokowego: redukcja $\geq 5\%$ (grupa 1) i redukcja $< 5\%$ (grupa 2).	

Tabela 116. Opis metodyki badania Maeda i wsp. 2018 [24].

Opis metodyki badania Maeda i wsp. 2018 [24]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie prospektywne, jednoramienne. <b>Główne kryteria włączenia:</b> -mężczyźni z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), -wynik w skali IPSS $\geq 8$ punktów, -objętość gruczołu krokowego $\geq 20$ ml.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd w monoterapii; N=110.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji – 3 miesiące.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut®.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Stężenie testosteronu, wolnego testosteronu, hormonu luteinizującego, hormonu folikulotropowego, prolaktyny w osoczu</b>	Oceniane przed leczeniem oraz po 3 miesiącach leczenia.
<b>Ocena dolegliwości objawów choroby</b>	Oceniane w oparciu o skalę OABSS (ang. <i>Overactive</i>

Opis metodyki badania Maeda i wsp. 2018 [24]	
	<i>Bladder Symptom Score</i> ), przed leczeniem oraz po 3 miesiącach leczenia.
Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych	Oceniane w oparciu o skalę IPSS (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> ), przed leczeniem oraz po 3 miesiącach leczenia.
Ocena objawów starzenia się mężczyzny	Przeprowadzana w oparciu o kwestionariusz AMS (ang. <i>Aging Male Symptom</i> ), przed leczeniem oraz po 3 miesiącach leczenia.
Metodyka oceny punktów końcowych	
W badaniu wyodrębniono grupę pacjentów z hipogonadyzmem (N=26) definiowanym jako: wynik w kwestionariuszu AMS >37, słaba poranna erekcja (≥ 4 punkty w pytaniu 16. kwestionariusza AMS, poziom wolnego testosteronu w osoczu < 8,5 pg/ml na początku badania.	

Tabela 117. Opis metodyki badania Na i wsp. 2012 [25]-[26].

Opis metodyki badania Na i wsp. 2012 [25]-[26]	
Metodyka badania	Badanie RCT, prospektywne, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe. Badanie z 12-miesięczną, otwartą fazą przedłużoną, podczas której pacjenci otrzymywali tylko dutasteryd w dawce 0,5 mg - <b>w niniejszej analizie rozpatrywano jedynie wyniki badania pochodzące z fazy otwartej, ponieważ komparator uwzględniony w fazie RCT nie był zgodny z założonym przez Autorów analizy klinicznej (placebo).</b> Główne kryteria włączenia: -mężczyźni w wieku ≥50 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), -początkowy wynik ≥12 punktów w skali AUA-SI (ang. <i>American Urological Association Symptom Index</i> ), służącej ocenie nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, -objętość gruczołu krokowego ≥30 cm <sup>3</sup> oceniana w ultrasonografii przezoobyticznej (TRUS), -dwie mikcje z maksymalnym przepływem cewkowym (Qmax) < 15 ml/s i minimalna ilość wydalonego moczu ≥125 ml.
Populacja	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
Grupa badana	Dutasteryd; N=205 w fazie otwartej; N=97 pacjentów leczonych w fazie RCT dutasterydem (grupa D/D) i N=108 pacjentów przyjmujących w fazie RCT placebo (grupa P/D).
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia i obserwacji – 6 miesięcy w fazie RCT i 12 miesięcy w fazie otwartej.
Dawka	Dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut®.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Objętość gruczołu krokowego – główny punkt końcowy badania	Oceniana po zakończeniu fazy RCT (6 miesiąc) oraz w 12 i 18 miesiącu po randomizacji, w trakcie fazy otwartej na podstawie wyników TRUS (ultrasonografii przezoobyticznej).
Nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych	Oceniane w skali AUA-SI po zakończeniu fazy RCT (6 miesiąc) oraz w 9, 12, 15 i 18 miesiącu po randomizacji, w trakcie fazy otwartej.
Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)	Oceniany po zakończeniu fazy RCT (6 miesiąc) oraz w 12 i 18 miesiącu po randomizacji, w trakcie fazy otwartej.
Stężenie swoistego antygenu sterczowego (ang. <i>prostate specific antigen</i> ; PSA)	Oceniane po zakończeniu fazy RCT (6 miesiąc) oraz w 12 i 18 miesiącu po randomizacji, w trakcie fazy otwartej.
Ocena profilu bezpieczeństwa	Zbierano informacje na temat zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, monitorowano parametry laboratoryjne.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów włączonych do fazy otwartej badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja ITT).	

**Badania prospektywne - dutasteryd (produkt leczniczy Adadut®) w monoterapii w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) - skuteczność**

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## Badanie Desgrandchamps i wsp. 2006 [21]

W poniższych tabelach podano wyniki dotyczące wpływu leczenia dutasterydem na rezultat w skali IPSS, pozwalającej ocenić objawy ze strony dolnych dróg moczowych towarzyszące chorobom gruczołu krokowego. Skala IPSS składa się z siedmiu pytań o różne objawy, które można podzielić na objawy:

- fazy napełniania – ang. *irritative* lub *storage* do której zaliczane są 4 domeny:
  - Q1- uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza,
  - Q3 - mikcja przerywana,
  - Q5 - słaby strumień moczu,
  - Q6 - wyczekiwanie na mikcję,
- fazy opróżniania ang. *obstructive* lub *voiding* do której zaliczane są 3 domeny:
  - Q2 - częstomocz,
  - Q4 - parcia naglące,
  - Q7 – nokturia.

Każda odpowiedź jest punktowana w skali od 0 do 5. Suma punktów świadczy o nasileniu dolegliwości. Wynik w zakresie 0-7 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów, w zakresie 8-19 umiarkowane nasilenie, a w zakresie 20-35 punktów – poważne nasilenie objawów. Skala IPSS zawiera również dodatkowe pytanie pozwalające ocenić wpływ LUTS na jakość życia za pomocą skali od 0 do 6 punktów (domena Q8) [146].

**Tabela 118. Odsetek pacjentów raportujących zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych o  $\geq 3$  punkty w skali IPSS podczas leczenia dutasterydem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21]#.**

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd w monoterapii; N=366 % [95% CI]**
<b>Odsetek pacjentów raportujących zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych o <math>\geq 3</math> punkty w skali IPSS</b>	72,5 [67,3; 77,2]

#okres leczenia i obserwacji – 24 tygodnie. \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Terapia dutasterydem przez okres 24 tygodni prowadziła do zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych o co najmniej 3 punkty w skali IPSS u 72,5% pacjentów [21].

**Tabela 119. Wpływ poszczególnych analizowanych czynników na prawdopodobieństwo redukcji wyniku w skali IPSS o  $\geq 3$  punkty podczas leczenia dutasterydem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – analiza wieloczynnikowa [21]#.**

Czynnik predykcyjny (raportowany w momencie rozpoczęcia badania)	OR – iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> ) [95% CI]**	wartość p**
Ogólny wynik w skali IPSS	1,27 [1,18; 1,36]	<0,001

<b>Wynik w skali IPSS dotyczący fazy:</b>	<b>opróżniania</b>	1,40 [1,23; 1,60]	<b>&lt;0,001</b>
	<b>napełniania</b>	1,25 [1,05; 1,49]	<b>0,011</b>
<b>Wynik w skali IPSS według stopnia nasilenia objawów:</b>	<b>poważne vs łagodne</b>	1,16 [0,36; 3,74]	0,808
	<b>umiarkowane vs łagodne</b>	0,22 [0,02; 2,01]	0,179
<b>IPSS Q8 (jakość życia)</b>		1,02 [0,73; 1,44]	0,766
<b>Wynik BII (jakość życia)</b>		1,01 [0,87; 1,17]	0,998
<b>Ocena dolegliwości dokonywana przez pacjenta w skali VAS</b>		1,00 [0,98; 1,03]	0,760

#okres leczenia i obserwacji – 24 tygodnie. \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Wyniki analizy wieloczynnikowej wykazały, że jedynymi czynnikami istotnie statystycznie wpływającymi na uzyskanie co najmniej 3-punktowej poprawy w skali IPSS były początkowe wyniki w skali IPSS dotyczące fazy napełniania i opróżniania oraz początkowy ogólny wynik w skali IPSS. U pacjentów z większym nasileniem objawów obserwowano większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy w skali IPSS względem chorych o słabszym początkowym nasileniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych [21].

Tabela 120. Średnia wartość wyniku w skali IPSS podczas leczenia dutasterydem w monoterapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana dutasteryd w monoterapii; N=366	Wartość p**
<b>Średnia±SD wartość wyniku w skali IPSS</b>	początek badania	15,3±6,4	-
	12 tydzień	10,2±5,5	<b>&lt;0,001#</b>
	24 tydzień	9,1±5,6	<b>&lt;0,001#</b>
<b>Średnia, procentowa zmiana wyniku w skali IPSS względem wartości początkowej</b>	12 tydzień	-28,4	<b>bd</b>
	24 tydzień	-35,4	<b>bd</b>

\*\*wartości podane w publikacji referencyjnej. #względem wartości początkowej. bd.-brak danych.

Wykazano istotną statystycznie ( $p<0,001$ ) redukcję średniego wyniku w skali IPSS oceniającej nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych, względem wartości początkowej, zarówno po 12 jak i 24 tygodniach leczenia dutasterydem w monoterapii [21].

Tabela 121. Średnia zmiana wyniku w skali IPSS względem wartości początkowej podczas leczenia dutasterydem w monoterapii u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana dutasteryd; N=366	Wartość p względem wartości początkowej**
<b>Średnia±SD zmiana sumarycznego wyniku w skali IPSS</b>	12 tydzień	-5,2±5,7	<b>&lt;0,001</b>
	24 tydzień	-6,2±6,2	
<b>Średnia zmiana wyniku w skali IPSS dotyczącego fazy opróżniania</b>	12 tydzień	-3,2	<b>bd</b>
	24 tydzień	-3,9	
<b>Średnia zmiana wyniku w skali</b>	12 tydzień	-2,0	<b>bd</b>
	24 tydzień	-2,3	

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



IPSS dotyczącego fazy napełniania			
<b>Średnia±SD zmiana wyniku w skali IPSS w poszczególnych domenach</b>			
Q1	12 tydzień	-0,8±1,4	<b>&lt;0,001</b>
	24 tydzień	-0,9±1,6	
Q2	12 tydzień	-0,8±1,4	
	24 tydzień	-0,9±1,4	
Q3	12 tydzień	-0,6±1,5	
	24 tydzień	-0,7±1,5	
Q4	12 tydzień	-0,7±1,4	
	24 tydzień	-0,8±1,5	
Q5	12 tydzień	-1,0±1,6	
	24 tydzień	-1,3±1,6	
Q6	12 tydzień	-0,7±1,6	
	24 tydzień	-0,9±1,6	
Q7	12 tydzień	-0,5±1,0	
	24 tydzień	-0,6 ±0,9	
Q8	12 tydzień	-1,4±1,5	
	24 tydzień	-1,7±1,6	

\*\*wartości podane w publikacji referencyjnej. Q1- uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza, Q2 - częstomocz, Q3 - mikcja przerywana, Q4 - parcia naglące, Q5 - słaby strumień moczu, Q6 - wyczekiwanie na mikcję, Q7 – nokturia, Q8 – jakość życia. bd-brak danych w publikacji źródłowej i możliwości obliczenia parametru.

Obserwowano istotną statystycznie ( $p<0,001$ ) redukcję średniego wyniku w skali IPSS oceniającej nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych we wszystkich domenach, względem wartości początkowej, zarówno po 12 jak i 24 tygodniach leczenia dutasterydem w monoterapii. Pomędzy 12 i 24 tygodniem wykazano dalszą, istotną statystycznie poprawę w domenie Q5 ( $p<0,001$ ), Q6 ( $p<0,05$ ) i Q8 ( $p<0,001$ ) [21].

Tabela 122. Średnia zmiana wyniku w skali IPSS względem wartości początkowej podczas leczenia dutasterydem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21].

Punkt końcowy		Okres leczenia	Grupa badana dutasteryd; N=366 %
Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych w skali IPSS	łagodne (IPSS, 0–7)	początek badania	13
		24 tydzień	46
	umiarkowane (IPSS, 8–19)	początek badania	59
		24 tydzień	48
	poważne (IPSS, ≥20)	początek badania	28
		24 tydzień	6
Poprawa oceny w skali IPSS o jedną kategorię <sup>^</sup>		24 tydzień	43
Poprawa oceny w skali IPSS o dwie kategorie <sup>^</sup>		24 tydzień	7
Pogorszenie oceny w skali IPSS o jedną kategorię <sup>^</sup>		24 tydzień	2
Pogorszenie oceny w skali IPSS o dwie kategorie <sup>^</sup>		24 tydzień	0
Wynik w domenie Q8 ≤3 punkty		początek	11

	badania	
	12 tydzień	50
	24 tydzień	62

^poprawa o jedną kategorię definiowana jako zmiana nasilenia objawów w skali IPSS z poważnego do umiarkowanego lub z umiarkowanego do łagodnego, poprawa o dwie kategorię definiowana jako zmiana nasilenia objawów w skali IPSS z poważnego do łagodnego, pogorszenie o jedną kategorię definiowane jako zmiana nasilenia objawów w skali IPSS z umiarkowanego do poważnego lub z łagodnego do umiarkowanego.

Poprawę oceny w skali IPSS o jedną kategorię (zmiana nasilenia objawów w skali IPSS z poważnego do umiarkowanego lub z umiarkowanego do łagodnego) raportowano u 43% pacjentów leczonych dutasterydem przez 24 tygodnie. Zastosowana terapia prowadziła również do poprawy jakości życia znaczącego odsetka pacjentów leczonych dutasterydem [21].

W tabeli poniżej podano wyniki dotyczące wpływu leczenia dutasterydem na ocenę jakości życia pacjentów dokonywaną przy zastosowaniu skali IPSS (domena Q8) i ocenę dolegliwości związanych z BPH dokonywaną przez pacjenta i mierzoną przy zastosowaniu skali BII (ang. *BPH Impact Index*) oraz wizualnej skali analogowej (ang. *visual analogue scale*; VAS). Skala BII pozwala ocenić wpływ objawów BPH na zdrowie pacjenta i jego funkcjonowanie. Zawiera 4 pytania dotyczące problemów dotyczących mikcji podczas ostatnich miesięcy: pytania dotyczą fizycznego dyskomfortu, obaw o swój stan zdrowia, stopnia uciążliwości objawów oraz jak dalece objawy choroby mają wpływ na wykonywanie codziennych czynności. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 13 punktów, wyższy wynik oznacza większe nasilenie dolegliwości. Skala VAS obejmuje punktację od 0 do 100, wyższy wynik oznacza większe dolegliwości [145].

Tabela 123. Średnia zmiana względem wartości początkowej oceny dolegliwości chorych i jakości życia podczas leczenia dutasterydem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21].

Punkt końcowy		Okres leczenia	Grupa badana dutasteryd w monoterapii; N=366 średnia [95% CI]**	Wartość p względem wartości początkowej**
Zmiana wyniku w skali IPSS w domenie Q8 (jakość życia) względem wartości początkowej	punktowa	12 tydzień	-1,4 [-1,6; -1,3]	<0,001
		24 tydzień	-1,7 [-1,9; -1,6]	
	procentowa	12 tydzień	-29,6 [-34,4; -24,8]	
		24 tydzień	-38,7 [-44,1; -33,3]	
Zmiana wyniku w domenie BII względem wartości początkowej	punktowa	12 tydzień	-2,0 [-2,3; -1,7]	<0,001
		24 tydzień	-2,3 [-2,6; -2,0]	
	procentowa	12 tydzień	-27,4 [-36,6; -18,1]	
		24 tydzień	-34,9 [-41,7; -28,1]	
Zmiana oceny dolegliwości dokonywana przez pacjenta w skali VAS	punktowa	12 tydzień	-17,8 [-20,2; -15,4]	<0,001
		24 tydzień	-20,6 [-23,4; -17,9]	
	procentowa	12 tydzień	-27,1 [-34,0; -20,3]	
		24 tydzień	-15,1 [-44,0; -13,9]	

\*\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Obserwowano istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) redukcję względem wartości początkowych średniego



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



wyniku w domenie Q8 w skali IPSS oznaczającą poprawę jakości życia, oraz redukcję wyniku w skali BII i skali VAS oznaczającą zmniejszenie dolegliwości pacjenta związanych z chorobą [21].

### Badanie Matsukawa i wsp. 2014 [22]

W ramach oceny subiektywnych objawów choroby Autorzy badania analizowali: zmianę nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) oraz zmianę oceny dolegliwości objawów choroby przeprowadzaną w oparciu o skalę BII (ang. *BPH Impact Index*) oraz skalę OABSS. Skala OABSS (ang. *Overactive Bladder Symptom Score*) zawiera 4 pytania dotyczące mikcji w trakcie dnia, w trakcie nocy, parć naglających na mocz oraz naglącego nietrzymania moczu. Wynik jest sumą punktów uzyskanych we wszystkich czterech pytaniach a jego wartość mieści się w zakresie od 0 do 15 punktów, wyższy wynik oznacza większe nasilenie dolegliwości [147].

Tabela 124. Ocena objętości gruczołu krokowego, subiektywnych objawów choroby i jakości życia podczas leczenia dutasterylem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [22].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana dutasterylem w monoterapii; N=97 średnia±SD**	Wartość p względem wartości początkowej**
Objętość gruczołu krokowego [ml]	wartość początkowa	57,6±21,2	-
	2 miesiąc	50,6±18,6	0,02
	6 miesiąc	44,2±16,8	<0,001
	12 miesiąc	41,0±16,0	<0,001
Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) [ng/ml]	wartość początkowa	5,4±4,8	-
	2 miesiąc	3,4±3,6	0,002
	6 miesiąc	2,9±2,8	<0,001
	12 miesiąc	2,5±2,6	<0,001
Sumaryczny wynik w skali IPSS	wartość początkowa	17,6±6,1	-
	2 miesiąc	14,1±5,9	<0,001
	6 miesiąc	11,3±5,8	<0,001
	12 miesiąc	10,6±5,7	<0,001
Zmiana sumarycznego wyniku w skali IPSS, średnia (%)	12 miesiąc vs wartość początkowa	-7,0 (39,8%)	<0,001
Wynik w skali IPSS dotyczący fazy opróżniania	wartość początkowa	10,6±4,1	-
	2 miesiąc	8,4±4,4	<0,001
	6 miesiąc	6,6±4,1	<0,001
	12 miesiąc	6,2±4,0	<0,001
Wynik w skali IPSS dotyczący fazy napełniania	wartość początkowa	7,0±2,8	-
	2 miesiąc	5,7±2,4	<0,001
	6 miesiąc	4,7±2,4	<0,001
	12 miesiąc	4,4±2,5	<0,001
Wynik w skali IPSS w zakresie jakości życia	wartość początkowa	4,8±0,8	-
	2 miesiąc	3,9±1,1	<0,001
	6 miesiąc	3,2±1,1	<0,001
	12 miesiąc	2,7±1,2	<0,001

Wynik w skali OABSS	wartość początkowa	5,3±2,4	-
	2 miesiąc	4,1±2,1	<0,001
	6 miesiąc	3,6±2,1	<0,001
	12 miesiąc	3,4±2,0	<0,001
Wynik w skali BII	wartość początkowa	6,7±3,5	-
	2 miesiąc	5,1±2,8	<0,001
	6 miesiąc	3,8±2,8	<0,001
	12 miesiąc	3,6±2,8	<0,001

\*\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Autorzy badania wykazali istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmiany względem wartości początkowej, po 2, 6 i 12 miesiącach leczenia dutasterydem w zakresie:

- zmniejszenia objętości gruczołu krokowego,
- zmniejszenia stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA),
- zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS, zarówno w zakresie sumarycznego wyniku, jak również wyniku dotyczącego fazy opróżniania i napełniania,
- poprawy jakości życia mierzonej w skali IPSS,
- zmniejszenia dolegliwości pacjenta związanych z BPH, mierzonych w skali OABSS i BII [22].

Nie obserwowano różnic w stopniu poprawy wskaźnika BII i skali IPSS pomiędzy ogólną populacją pacjentów, a chorymi z początkową objętością gruczołu krokowego  $> 70$  ml, co wskazuje na korzystny efekt leczenia dutasterydem również u pacjentów z dużym początkowym rozrostem gruczołu krokowego [22].

W ramach oceny obiektywnych objawów choroby Autorzy badania analizowali: maksymalny przepływ cewkowy ( $Q_{max}$ ), pierwszą chęć oddania moczu (ang. *first desire to void*; FDV), maksymalną pojemność cystometryczną pęcherza moczowego (ang. *maximum cystometric capacity*; MCC), mimowolne skurcze mięśnia wypieracza (ang. *involuntary detrusor contraction*; IDC), ciśnienie wypieracza podczas maksymalnego przepływu cewkowego (ang. *detrusor pressure at maximum flow rate*;  $P_{det}Q_{max}$ ), objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. *post voiding residual*; PVR), wskaźnik oceny przeszkody podpęcherzowej (ang. *bladder outlet obstruction index*; BOOI).

Tabela 125. Ocena obiektywnych objawów choroby podczas leczenia dutasterydem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [22].

Punkt końcowy <sup>^</sup>	Okres leczenia	Grupa badana dutasteryd w monoterapii; N=97 średnia±SD**	Wartość p względem wartości początkowej**
Pierwsza chęć oddania moczu (FDV)	wartość początkowa	135±56	-

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



	2 miesiąc	150±51	0,14
	6 miesiąc	172±55	<0,001
	12 miesiąc	183±58	<0,001
<b>Maksymalna pojemność cystometryczna pęcherza moczowego (MCC)</b>	wartość początkowa	273±78	-
	2 miesiąc	273±77	0,97
	6 miesiąc	296±81	0,03
	12 miesiąc	308±89	0,004
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), [ml/s]</b>	wartość początkowa	8,1±4,0	-
	2 miesiąc	8,7±4,1	0,28
	6 miesiąc	9,7±4,6	0,009
	12 miesiąc	9,9±4,4	0,004
<b>Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax), [ml/s], średnia (%)</b>	12 miesiąc vs wartość początkowa	1,8 (22,2%)	
<b>Ciśnienie wypieracza podczas maksymalnego przepływu cewkowego (PdetQmax), [cmH<sub>2</sub>O]</b>	wartość początkowa	81,2±23,1	-
	2 miesiąc	71,2±22,5	0,02
	6 miesiąc	65,1±22,9	<0,001
	12 miesiąc	61,8±19,2	<0,001
<b>Zmiana ciśnienia wypieracza podczas maksymalnego przepływu cewkowego (PdetQmax), [cmH<sub>2</sub>O], średnia</b>	12 miesiąc vs wartość początkowa	-19,4	
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji (PVR)</b>	wartość początkowa	67±67	-
	2 miesiąc	59±51	0,14
	6 miesiąc	49±55	0,04
	12 miesiąc	43±43	0,004
<b>Wskaźnik oceny przeszkody podpęcherzowej (BOOI)</b>	wartość początkowa	65,1±25,6	-
	2 miesiąc	53,8±26,3	0,003
	6 miesiąc	45,6±28,1	<0,001
	12 miesiąc	42,1±23,7	<0,001
<b>Zmiana wartości wskaźnika oceny przeszkody podpęcherzowej (BOOI), średnia</b>	12 miesiąc vs wartość początkowa	-23	
<b>Mimowolne skurcze mięśnia wypieracza (IDC); n/N</b>	wartość początkowa	50/97	-
	2 miesiąc	39/97	0,14
	6 miesiąc	28/97	<0,001
	12 miesiąc	27/97	<0,001
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji względem wartości początkowej [ml], średnia</b>	12 miesiąc	-24	<0,05

^w badaniu nie podano niektórych jednostek w jakich wyrażono analizowane parametry. \*\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Autorzy badania wykazali istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmiany względem wartości początkowej, po 6 i 12 miesiącach leczenia dutasterydem w zakresie obiektywnych objawów choroby:

- poprawy parametru pierwszej chęci oddania moczu (FDV),

- zwiększenia maksymalnej pojemności cystometrycznej pęcherza moczowego (MCC) i maksymalnego przepływu cewkowego ( $Q_{max}$ ),
- zmniejszenia ciśnienia wypieracza podczas maksymalnego przepływu cewkowego ( $P_{detQ_{max}}$ ),
- zmniejszenia objętości moczu zalegającego po mikcji (PVR),
- zmniejszenia wskaźnika oceny przeszkody podpęcherzowej (BOOI) oraz mimowolnych skurczów mięśnia wypieracza (IDC) [22].

Autorzy badania podali, że podczas terapii dutasterydem, mimowolne skurcze mięśnia wypieracza ustąpiły u 22% pacjentów po 2 miesiącach, u 44% po 6 miesiącach i 52% po 12 miesiącach leczenia [22].

Tabela 126. Objętość gruczołu krokowego, stężenie PSA i wynik w skali IPSS na początku i końcu badania, podczas leczenia dutasterydem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [22].

Punkt końcowy		Okres leczenia	Grupa badana dutasteryd w monoterapii; N=97 n (%*)
Objętość gruczołu krokowego [ml]	$\geq 25$ – $< 40$	wartość początkowa	19 (19,6)
		12 miesiąc	53 (54,6)
	$\geq 40$ – $< 60$	wartość początkowa	38 (39,2)
		12 miesiąc	33 (34,0)
	$\geq 60$ – $< 80$	wartość początkowa	25 (25,8)
		12 miesiąc	9 (9,3)
	$\geq 80$	wartość początkowa	15 (15,5)
		12 miesiąc	2 (2,1)
Stężenie swoistego antygeny sterczowego (PSA) [ng/ml]	$< 4$	wartość początkowa	46 (47,4)
		12 miesiąc	81 (83,5)
	$\geq 4$	wartość początkowa	51 (52,6)
		12 miesiąc	16 (16,5)
Sumaryczny wynik w skali IPSS	$< 8$	wartość początkowa	0 (0)
		12 miesiąc	37 (38,1)
	$\geq 8$ – $< 20$	wartość początkowa	66 (68,1)
		12 miesiąc	51 (52,6)
	$\geq 20$	wartość początkowa	31 (32,0)
		12 miesiąc	9 (9,3)

\*wartości obliczone przez Autorów Analizy.

Po 12 tygodniach leczenia obserwowano zmniejszenie odsetka pacjentów z objętością gruczołu krokowego  $\geq 80$  ml i mieszczącą się w zakresie  $\geq 60$ – $< 80$  ml oraz zwiększenie odsetka pacjentów z objętością gruczołu krokowego mieszczącą się w zakresie  $\geq 25$ – $< 40$  ml. Obserwowano zwiększenie

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



odsetka pacjentów ze stężeniem swoistego antygenu sterczowego (PSA) <4 ng/ml (83,5% vs 47,4%) i spadek odsetka chorych ze stężeniem PSA ≥4 ng/ml (16,5% vs 52,6%). Terapia dutasterydem prowadziła do zmniejszenia odsetka pacjentów raportujących poważne nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzone w skali IPSS (9,3% vs 32%) oraz zwiększenie odsetka pacjentów raportujących łagodne nasilenie powyższych objawów (38,1% vs 0%) [22].

### Badanie Shigehara i wsp. 2016 [23]

Tabela 127. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [23]#.

Punkt końcowy	Grupa badana dutasteryd w monoterapii; N=60*
Zmiana objętości gruczołu krokowego (TPV) względem wartości początkowej [ml]; średnia	-0,21±25,8%
Redukcja TPV≥5%; n (%)	43 (72)
Redukcja TPV<5%; n (%)	17 (28)

TPV – całkowita objętość gruczołu krokowego (ang. *total prostate volume*). \*wartości podane w publikacji referencyjnej. #okres leczenia i obserwacji – 52 tygodnie.

W badaniu pacjentów podzielono na dwie grupy, w zależności od stopnia redukcji gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterydem: redukcja ≥5% (grupa 1) i redukcja <5% (grupa 2).

Tabela 128. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [23]#.

Punkt końcowy	Grupa badana, dutasteryd w monoterapii -okres obserwacji; średnia±SD		Wartość p*
	wartość początkowa	12 miesięcy	
<b>Grupa 1; N=43</b>			
Objętość gruczołka (w strefie przejściowej stercza) [ml]	26,3±16,6	17,6±11,5	<0,001
Stężenie testosteronu [ng/ml]	4,69±1,58	5,47±2,10	<0,001
Stężenie dihydrotestosteronu [ng/ml]	0,805±0,335	0,151±0,112	<0,001
Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) [ng/ml]	6,29±5,64	2,39±2,21	<0,001
Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) [ml/s]	10,2±5,3	11,9±6,9	0,0423
Objętość oddawanego moczu (ang. <i>voided volume</i> ; VV) [ml]	181±135	198±144	0,269
Objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. <i>post-voided residual</i> ; PVR) [ml]	67±69	53±57	0,0467
Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych w oparciu o skalę IPSS	15,3±7,7	13,7±7,7	0,0429
Oceny dolegliwości objawów choroby w oparciu o skalę OABSS	5,6±3,7	4,9±3,1	0,0695
<b>Grupa 2; N=17</b>			
Objętość gruczołka (w strefie przejściowej stercza) [ml]	23,3±14,5	24,9±14,3	0,237

<b>Stężenie testosteronu [ng/ml]</b>	4,19±1,15	5,03±1,01	<b>0,00221</b>
<b>Stężenie dihydrotestosteronu [ng/ml]</b>	0,636±0,159	0,186±0,133	<b>&lt;0,001</b>
<b>Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) [ng/ml]</b>	7,76±5,44	4,16±2,91	<b>&lt;0,001</b>
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) [ml/s]</b>	9,6±3,2	12,4±4,2	<b>0,00363</b>
<b>Objętość oddawanego moczu (ang. voided volume; VV) [ml]</b>	160±73	201±117	0,0556
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. post-voided residual; PVR) [ml]</b>	55±80	68±86	0,303
<b>Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych w oparciu o skalę IPSS</b>	15,5±6,9	11,5±7,4	<b>0,00211</b>
<b>Oceny dolegliwości objawów choroby w oparciu o skalę OABSS</b>	4,2±3,3	3,8±3,4	0,204

\*wartości podane w publikacji referencyjnej. Grupa 1 – pacjenci, u których redukcja gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterydem wyniosła  $\geq 5\%$ . Grupa 2 - pacjenci, u których redukcja gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterydem wyniosła  $< 5\%$ .

Wyniki badania wskazują na istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- podniesienie poziomu testosteronu,
- obniżenie poziomu dihydrotestosteronu i stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA),
- zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax)
- zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS,

w wyniku 12-miesięcznego leczenia dutasterydem w monoterapii, w obydwu grupach wyodrębnionych ze względu na stopień redukcji gruczołu krokowego podczas leczenia [23].

Doaddtkowo, w grupie pacjentów, u których nastąpiło co najmniej 5% zmniejszenie objętości gruczołu krokowego wskutek zastosowanej terapii dutasterydem, wykazano również istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) redukcję objętości gruczołaka (w strefie przejściowej stercza) i objętości moczu zalegającego po mikcji (ang. *post-voided residual*; PVR), względem wartości początkowych [23].

#### Badanie Maeda i wsp. 2018 [24]

Tabela 129. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [24].

Punkt końcowy	Grupa badana, dutasteryd w monoterapii -okres obserwacji; średnia±SD		Wartość p*	
	wartość początkowa	3 miesiąc		
Wynik w skali IPSS	17,0±6,9	13,6±6,9	<b>&lt;0,001</b>	
Wynik w skali OABSS	6,0±3,1	5,1±2,7	<b>&lt;0,001</b>	
Wynik uzyskany w kwestionariuszu AMS	ogólny	34,9±10,2	35,5±10,4	0,377
	wynik w zakresie dotyczącej objawów psychologicznych	7,3±3,1	7,2±3,1	0,956
	wynik w zakresie dotyczącej objawów somatycznych	13,8±4,5	13,7±4,5	0,649
	wynik w zakresie dotyczącej objawów seksualnych	13,8±4,5	14,6±4,7	<b>0,018</b>
Stężenie testosteronu [ng/ml]	4,00±1,20	4,56±1,43	<b>&lt;0,001</b>	

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Stężenie wolnego testosteronu [pg/ml]</b>	7,7±2,4	8,9±3,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Stężenie hormonu luteinizującego [mIU/ml]</b>	8,7±7,5	9,4±7,6	<b>0,001</b>
<b>Stężenie hormonu folikulotropowego [mIU/ml]</b>	15,6±14,7	15,7±15,3	0,554
<b>Stężenie prolaktyny [ng/ml]</b>	8,5±5,3	8,5±5,3	0,525

\*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Trzy-miesięczna terapia dutasterydem prowadziła do istotnego statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS,
- zmniejszenia dolegliwości pacjenta związanych z BPH, mierzonych w skali OABSS,
- poprawy wyniku w domenie dotyczącej objawów seksualnych kwestionariusza AMS (ang. *Ageing Male Symptom*), który służy ocenie objawów starzenia się mężczyzny,
- wzrostu stężenia testosteronu, wolnego testosteronu i hormonu luteinizującego w osoczu [24].

W populacji 26 pacjentów z hipogonadyzmem, obserwowano istotny statystycznie spadek wyniku ogólnego i wyniku w domenie dotyczącej objawów somatycznych kwestionariusza AMS, po leczeniu dutasterydem oraz wzrost stężenia testosteronu i wolnego testosteronu [24].

### Na i wsp. 2012 [25]-[26]

W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono jedynie wyniki fazy otwartej będącej kontynuacją badania randomizowanego, w której pacjenci otrzymujący w trwającej 6 miesięcy fazie RCT dutasteryd, kontynuowali jego stosowanie w dawce 0,5 mg przez 12 miesięcy (grupa D/D), natomiast pacjenci otrzymujący placebo w fazie RCT zostali przestawieni na leczenie dutasterydem w dawce 0,5 mg przez 12 miesięcy (grupa P/D). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki pochodzące z publikacji pełnotekstowej [25].

Tabela 130. Skuteczność leczenia dutasterydem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wyniki dla fazy otwartej [25].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa P/D*; średnia±SD	Grupa D/D*; średnia±SD	Różnica pomiędzy wynikiem z 18 miesięcy względem 6 miesięcy w grupie D/D*; średnia [95% CI]#	Wartość p względem wyniku z początku fazy otwartej^#	
					Grupa P/D*	Grupa D/D*
Zmiana objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej [%]	6 miesiąc od randomizacji (początek fazy otwartej)	-3,71 N=116	-17,14±21,58 N=112	bd	-	-
	12 miesiąc od randomizacji	-11,75 N=89	-18,83 N=87	bd	<b>&lt;0,05</b>	>0,05
	18 miesiąc od randomizacji	-14,65 N=81	-22,85±23,97 N=77	-5,71 [-12,39; 0,97]	<b>&lt;0,05</b>	>0,05
Zmiana maksymalnego	6 miesiąc od randomizacji	-0,02 N=116	0,75±5,61 N=113	bd	-	-

<b>przepływu cewkowego (Q<sub>max</sub>) względem wartości początkowej [ml/s]</b>	(początek fazy otwartej)					
	18 miesiąc od randomizacji	1,72 N=82	1,84±6,96 N=74	1,09 [-0,80; 2,98]	<0,05	>0,05
<b>Średnia zmiana liczby punktów w skali AUA-SI względem wartości wyjściowych</b>	6 miesiąc od randomizacji (początek fazy otwartej)	-4,17 N=117	-4,92±4,84 N=113	bd	-	-
	9 miesiąc od randomizacji	bd N=98	bd N=91	bd	<0,05	<0,05
	12 miesiąc od randomizacji	bd N=91	bd N=87	bd	<0,05	<0,05
	15 miesiąc od randomizacji	bd N=88	bd N=81	bd	<0,05	<0,05
	18 miesiąc od randomizacji	-8,39 N=82	-7,81±5,58 N=78	-2,89 [-4,42; -1,36]	<0,05	<0,05

^początek fazy otwartej oznaczał zakończenie 6-miesięcznego udziału w fazie randomizowanej badania. \*Grupa P/D – pacjenci otrzymujący placebo w fazie RCT i dutasteryd w fazie otwartej, grupa D/D - pacjenci otrzymujący dutasteryd w fazie RCT i dutasteryd w fazie otwartej. bd-brak danych. #wartości podane w publikacji referencyjnej.

Wykazano istotną statystycznie ( $p<0,05$ ): redukcję objętości gruczołu krokowego, poprawę maksymalnego przepływu cewkowego (Q<sub>max</sub>) i redukcję wyniku w skali AUA-SI oceniającej nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych po 12 miesiącach leczenia dutasterydem względem wartości początkowych, u pacjentów którzy rozpoczęli terapię dutasterydem w ramach fazy otwartej badania. Istotną statystycznie ( $p<0,05$ ) redukcję wyniku w skali AUA-SI obserwowano już po 3 miesiącach leczenia czyli w 9 miesiącu od randomizacji [25].

U chorych przyjmujących dutasteryd przez 6 miesięcy fazy randomizowanej obserwowano utrzymywanie się efektów terapeutycznych oraz dalszą poprawę w odniesieniu do redukcji objętości gruczołu krokowego i poprawy maksymalnego przepływu cewkowego (Q<sub>max</sub>) w okresie kolejnych 12 miesięcy leczenia fazy otwartej. W tej grupie chorych redukcja wyniku w skali AUA-SI była istotna statystycznie względem wartości po zakończeniu fazy RCT, w okresie całego czasu trwania otwartej fazy badania (12 kolejnych miesięcy leczenia dutasterydem) [25].

**Badania prospektywne - dutasteryd (produkt leczniczy Adadut®) w monoterapii w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) - profil bezpieczeństwa**



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## Badanie Desgrandchamps i wsp. 2006 [21]

Tabela 131. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21]#.

Punkt końcowy		Grupa badana dutasteryd w monoterapii; N=399 n (%)	
Conajmniej jedno działanie/zdarzenie niepożądane		157 (39)	
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	ogółem	77 (19)	
	zaburzenia funkcji seksualnych	ogółem	44* (11)
		zaburzenia erekcji	28* (7)
		spadek libido	16* (4)
		zaburzenia erekcji	4* (<1)
	żołądkowo-jelitowe^	16* (4)	
ginekomastia	8* (2)		

#okres leczenia – 24 tygodnie, obserwacji - 40 tygodni. \*wartości obliczone przez Autorów Analizy. ^głównie ból brzucha i biegunka.

Powyższe wyniki wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa dutasterydu stosowanego w monoterapii w dawce 0,5 mg na dobę w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [21].

## Badanie Matsukawa i wsp. 2014 [22]

Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu występujących działań/zdarzeń niepożądanych było konieczne u 2 (2,1%) pacjentów. U jednego chorego wystąpiły zaburzenia ze strony piersi, u drugiego zaburzenia ejakulacji. U jednego chorego wystąpiło zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania i leczenia chirurgicznego [22].

## Badanie Na i wsp. 2012 [25]-[26]

Tabela 132. Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem w monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wyniki dla fazy otwartej [25]#.

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa P/D*; N=108; n (%)	Grupa D/D*; N=97; n (%)
Jakiegokolwiek	16 (14,81)	17 (17,53)
Ciężkie	1 (0,93)	0
Związane z zastosowanym leczeniem	4 (3,70)	7 (7,22)
Prowadzące do wycofania z badania	3 (2,78)	3 (3,09)
Zgon	1 (0,93)	0
<b>Najczęściej raportowane (<math>\geq 1\%</math>) związane z zastosowanym leczeniem</b>		
Spadek libido	1 (0,93)	1 (1,03)
Zaburzenia erekcji	2 (1,85)	2 (2,06)
Ginekomastia	0	2 (2,06)
Nieprawidłowości we wzroście włosów	0	1 (1,03)
Dolegliwości żołądkowe	0	1 (1,03)
Podniesienie poziomu aminotransferazy alaninowej	2 (1,85)	0
Podniesienie poziomu aminotransferazy asparaginianowej	2 (1,85)	0

#okres leczenia i obserwacji wynosił od 7 do 18 miesiąca od randomizacji.\*Grupa P/D – pacjenci otrzymujący placebo w fazie RCT i dutasteryd w fazie otwartej, grupa D/D - pacjenci otrzymujący dutasteryd w fazie RCT i dutasteryd w fazie otwartej.

Profil bezpieczeństwa leczenia dutasterydem w fazie otwartej badania był korzystny i podobny w grupie kontynuującej terapię jak u chorych rozpoczynających leczenie dutasterydem. U jednego chorego wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane, raportowano też jednej zgon, a ryzyko wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych w obydwu grupach wynosiło 3%. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem należały zaburzenia erekcji i spadek libido oraz ginekomastia [25].

**Badania prospektywne - dutasteryd (produkt leczniczy Adadut®) w duoterapii z tamsulozyną, w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) – skuteczność**

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 133. Opis metodyki badania De Nunzio i wsp. 2017 [27].

Opis metodyki badania De Nunzio i wsp. 2017 [27]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie prospektywne, jednoramiennie. Główne kryteria włączenia: -mężczyźni z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), -objętość gruczołu krokowego $\geq 30$ ml, -wynik oceny nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych w skali IPSS $\geq 8$ , -pacjenci poddani monoterapii tamsulozyną w dawce 0,4 mg na dobę, -pacjenci niezadowoleni z wyników leczenia monoterapią tamsulozyną.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd+tamsulozyna; N=27.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji - 24 tygodnie.
<b>Dawka</b>	Dutasteryd w dawce 0,5 mg podawany raz na dobę, tamsulozyna w dawce 0,4 mg podawana raz na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Adadut®.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych</b>	Oceniane w skali IPSS (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> ) przed leczeniem oraz po 24 tygodniach leczenia, jako zmiana ogólnego wyniku jak również objawów fazy napełniania i opróżniania.
<b>Objętość gruczołu krokowego</b>	Oceniana przed leczeniem oraz po 24 tygodniach leczenia w transrektalnym (TRUS) badaniu ultrasonograficznym.
<b>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)</b>	Oceniany za pomocą badania uroflowmetrycznego przed leczeniem oraz po 24 tygodniach leczenia.
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. <i>post voiding residual</i>; PVR)</b>	Oceniana przed leczeniem oraz po 24 tygodniach leczenia w nadłonowym badaniu ultrasonograficznym.
<b>Grubość ściany pęcherza moczowego (ang. <i>bladder wall thickness</i>; BWT)</b>	Oceniana przed leczeniem oraz po 24 tygodniach leczenia w nadłonowym badaniu ultrasonograficznym.
<b>Wpuklanie się gruczołu krokowego do pęcherza moczowego (ang. <i>intravesical prostatic protrusion</i>; IPP)</b>	Oceniane przed leczeniem oraz po 24 tygodniach leczenia w nadłonowym badaniu ultrasonograficznym.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Ponieważ do oceny założonych punktów końcowych konieczne było wypełnienie pęcherza moczowego 250 ml płynu, chorzy niebędący w stanie utrzymać 250 ml moczu w pęcherzu byli wykluczani z badania.	
Nie podano w jakiej populacji oceniano skuteczność leczenia.	

Tabela 134. Opis metodyki badania Kim i wsp. 2012 [28].

Opis metodyki badania Kim i wsp. 2012 [28]	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie prospektywne, jednoramienne. <u>Główne kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku $\geq 40$ lat z klinicznie potwierdzonym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), - objawy ze strony dolnych dróg moczowych.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).
<b>Grupa badana</b>	Dutasteryd+tamsulozyna; N=142.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia i obserwacji $\geq 6$ miesięcy, średnia: 10,2 miesiąca.
<b>Dawka</b>	Nie podano.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Objętość gruczołu krokowego</b>	Oceniana w transrektalnym (TRUS) badaniu ultrasonograficznym przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu, w grupach wyodrębnionych ze względu na wskaźnik długości palców 2D:4D (stosunek długości drugiego do czwartego palca prawej ręki).
<b>Stężenie swoistego antygeny sterczowego (PSA)</b>	Oceniane przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu, w grupach wyodrębnionych ze względu na wskaźnik długości palców 2D:4D.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
Wskaźnik długości palców 2D:4D ustalano na podstawie pomiarów dokonywanych na prawej ręce. Pacjentów podzielono na dwie grupy: grupa A (wskaźnik długości palców $< 0,95$ ; N=71), grupa B (wskaźnik długości palców $\geq 0,95$ ; N=71),	
Nie podano w jakiej populacji oceniano skuteczność leczenia.	

**Badanie De Nunzio i wsp. 2017 [27]**

Tabela 135. Skuteczność leczenia dutasterydem w duoterapii z tamsulozyną u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [27].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana dutasteryd+tamsulozyna; N=27 średnia $\pm$ SD; mediana (IQR)	Wartość p względem wartości początkowej**
Wynik w skali IPSS	wartość początkowa	15,2 $\pm$ 5,3 14 (11-20)	-
	24 tydzień	8,1 $\pm$ 6,3 7 (3-11)	0,001
Wynik w skali IPSS dotyczący fazy opróżniania	wartość początkowa	9,78 $\pm$ 3,8 10 (7-12)	-
	24 tydzień	6 $\pm$ 4 5 (3-9)	0,001
Wynik w skali IPSS dotyczący fazy napełniania	wartość początkowa	5,44 $\pm$ 3,2 5 (3-9)	-
	24 tydzień	2,3 $\pm$ 2,7 1 (0-4)	0,001
Objętość gruczołu krokowego [ml]	wartość początkowa	75,8 $\pm$ 29,9 70 (50-90)	-
	24 tydzień	65,9 $\pm$ 31,7 59 (40-87)	0,002
Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) [ml/s]	wartość początkowa	9,1 $\pm$ 2,8 8,8 (7,3-11)	-
	24 tydzień	10,8 $\pm$ 3,3 10,4 (8,4-13)	0,001

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji (PVR) [ml]</b>	wartość początkowa	73,7±65 70 (20-100)	-
	24 tydzień	22,2±23,1 20 (0-40)	<b>0,002</b>
<b>Grubość ściany pęcherza moczowego (BWT) [mm]</b>	wartość początkowa	5,7±3 4,9 (3,5-7)	-
	24 tydzień	3,4±1,7 2,9 (2,4-3,7)	<b>0,001</b>
<b>Wartość wpuklania się gruczołu krokowego do pęcherza moczowego (IPP) [mm]</b>	wartość początkowa	15,4±6,2 15 (10,5-20,1)	-
	24 tydzień	13,1±4,9 12,7 (9,7-17)	<b>0,015</b>

\*\*wartości podane w publikacji referencyjnej. IQR-zakres międzykwartylowy.

Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) redukcję nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzoną w skali IPSS, redukcję objętości gruczołu krokowego i zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego ( $Q_{max}$ ) oraz redukcję masy mięśnia wypieracza w wyniku 24-tygodniowego leczenia dutasterydem w duoterapii z tamsulozyną [27].

#### Badanie Kim i wsp. 2012 [28]

Tabela 136. Skuteczność leczenia dutasterydem w duoterapii z tamsulozyną u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) [28].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana dutasteryd + tamsulozyna; N=142			Wartość p**
		średnia±SD*	mediana (zakres)*	WMD [95% CI]**	
<b>Objętość gruczołu krokowego [ml]</b>	wartość początkowa	51,9±21,7	44,8 (30,4; 141,3)	-	-
	średnia 10,2 miesiąca	40,6±18,0	36,3 (14,8; 107,1)	-	-
<b>Zmiana objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej [ml]</b>	średnia 10,2 miesiąca	-11,3±11,2	-9,8 (-42,0; 16,0)	-11,3 [-15,94; -6,66]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Współczynnik zmiany objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej [%]^</b>	średnia 10,2 miesiąca	-21,0±19,0	-24,5 (-68,7; 48,5)	-	-
<b>Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) [ng/ml]</b>	wartość początkowa	3,09±3,33	1,77 (0,05; 19,47)	-	-
	średnia 10,2 miesiąca	1,42±1,23	1,03 (0,01; 6,66)	-	-
<b>Zmiana stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) względem wartości początkowej [ng/ml]</b>	średnia 10,2 miesiąca	-1,67±2,60	-0,80 (-12,95; 2,23)	-1,67 [-2,25; -1,09]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Współczynnik zmiany stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) względem wartości początkowej [%]^</b>	średnia 10,2 miesiąca	-24,9±90,7	-50,2 (-98,8; 637,1)	-	-

\*wartości podane w publikacji referencyjnej. \*\*wartości obliczone przez Autorów Analizy. ^współczynnik obliczany jako stosunek wartości po zakończeniu badania (PV2) pomniejszonej o wartość początkową (PV1), do wartości początkowej (PV1) – [(PV2-PV1)/PV1].

Wyniki badania wskazują na istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszenie objętości gruczołu krokowego

oraz spadek stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) względem wartości początkowej po leczeniu dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną, w okresie obserwacji, którego średnia wynosiła 10,2 miesiąca [28].

Autorzy badania nie wykazali istotnego statystycznie ( $p > 0,05$ ) wpływu następujących czynników na zmianę objętości gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną: wiek ( $\geq 65$  i  $< 65$  lat); początkowa objętość gruczołu krokowego ( $\geq 45$  ml i  $< 45$  ml); początkowe stężenie PSA ( $\geq 1,75$  ng/ml i  $< 1,75$  ng/ml); czas trwania leczenia dutasterydem ( $\geq 9$  miesięcy i  $< 9$  miesięcy). Jedynie wskaźnik długości palców stanowił czynnik predykcyjny, który istotnie statystycznie wpływał na zmianę objętości gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterydem (wskaźnik  $< 0,95$  vs  $\geq 0,95$ : iloraz szans – OR [95%CI]=3,536 [1,209; 10,338];  $p=0,016$ ). Wyniki badania wskazują, że chorzy z wyższym wskaźnikiem długości palców lepiej odpowiadają na leczenie dutasterydem od pacjentów z niższym wskaźnikiem, co może stanowić czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie dutasterydem [28].

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 137. Analiza wyników i wniosków z analiz zbiorczych.

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)		Wnioski		
<b>Analiza zbiorcza</b>				
<b>Badanie Debruyne i wsp. 2004 [46], Roehrborn i wsp. 2005 [47], Schulman i wsp. 2006 [48]</b>				
<b>METODYKA BADAŃ</b>				
<p>Analiza zbiorcza przedłużonej, otwartej fazy 3 randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych o akronimach: ARIA3001, ARIA3002 i ARIB3003. Faza randomizowana badań miała na celu porównanie 2-letniego leczenia dutasterydem w dawce 0,5 mg względem placebo. W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki dotyczące zbiorczej analizy przedłużonych faz powyższych badań, w których pacjenci otrzymujący w fazie RCT dutasteryd kontynuowali jego stosowanie w dawce 0,5 mg przez 2 lata (grupa D/D), natomiast pacjenci otrzymujący placebo w fazie RCT zostali przestawieni na leczenie dutasterydem w dawce 0,5 mg przez 2 lata (grupa P/D). Do fazy RCT zakwalifikowano następujących pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-mężczyźni w wieku <math>\geq 50</math> lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) potwierdzonym klinicznie (diagnoza obejmowała historię choroby i badanie fizykalne),</li> <li>-objętość gruczołu krokowego <math>\geq 30</math> cm<sup>3</sup> oceniana w ultrasonografii przezoobyticznej (TRUS),</li> <li>-początkowy wynik <math>\geq 12</math> punktów w skali AUA-SI (ang. <i>American Urological Association Symptom Index</i>), służącej ocenie nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych,</li> <li>- maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) &lt; 15 ml/s,</li> <li>-stężenie swoistego antygenu sterczowego (ang. <i>prostate specific antigen</i>; PSA) <math>\geq 1,5</math> ng/ml.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia obejmowały: objętość moczu zalegającego po mikcji &gt; 250 ml, nowotwór gruczołu krokowego w historii choroby, wcześniejszy zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego, epizod ostrego zatrzymania moczu w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie, stosowanie <math>\alpha</math>-blokerów w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania lub wcześniejsze stosowanie inhibitorów 5-<math>\alpha</math>-reduktazy,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-stężenie swoistego antygenu sterczowego <math>\geq 10</math> ng/ml.</li> </ul> <p>Wizyty kontrolne odbywały się w 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45 i 48 tygodniu od randomizacji. Celem 2-letniej, otwartej fazy badań była ocena profilu bezpieczeństwa długoterminowego leczenia dutasterydem. Z zakresu skuteczności oceniano objętość gruczołu krokowego, ocenę nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych w skali AUA-SI, maksymalny przepływ cewkowy, ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego z powodu BPH. Wyniki z zakresu skuteczności dotyczące oceny objętości gruczołu krokowego, oceny nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych w skali AUA-SI i maksymalnego przepływu cewkowego przedstawiono dla populacji ITT (całej populacji włączonej do otwartych faz badań). Wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego z powodu BPH były obliczane względem populacji ITT dla fazy RCT (chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w fazie RCT). Działania/zdarzenia niepożądane występujące u <math>\geq 1\%</math> pacjentów w fazie otwartej raportowano dla populacji ITT (całej populacji włączonej do otwartych faz badań).</p> <p>Do otwartej fazy badań włączono 1152 pacjentów otrzymujących wcześniej placebo (grupa P/D) i 1188 chorych leczonych wcześniej dutasterydem (grupa D/D). Spośród 1152 chorych z grupy P/D 48 miesięcy badania ukończyło 803 chorych (69,7%), przyczyny nieukończenia obejmowały: brak skuteczności leczenia N=67 (5,8%) i toksyczność leczenia N=118 (10,2%). Spośród 1188 chorych z grupy D/D 48 miesięcy badania ukończyło 864 chorych (72,7%), przyczyny nieukończenia obejmowały: brak skuteczności leczenia N=46 (3,9%) i toksyczność leczenia N=105 (8,8%).</p>		<p>Długotrwałe (do 4 lat) leczenie dutasterydem w dawce 0,5 mg na dobę skutkuje znaczącą i postępującą poprawą objawów BPH w zakresie redukcji objętości gruczołu krokowego, redukcji objawów ze strony dolnych dróg moczowych i poprawy maksymalnego przepływu cewkowego oraz redukcji ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i zabiegu chirurgicznego związanego z BPH. Analizowany lek charakteryzował się również korzystnym profilem bezpieczeństwa w długim okresie stosowania.</p>		
<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>				
Tabela 138. Skuteczność 2-letniego leczenia dutasterydem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wyniki dla fazy otwartej, populacja ITT [46].				
Punkt końcowy	Miesiąc 24 – początek fazy otwartej badań; średnia $\pm$ SD		Miesiąc 48 –koniec fazy otwartej badań; średnia $\pm$ SD	
	Grupa P/D; N=1152	Grupa D/D; N=1188	Grupa P/D; N=1152	Grupa D/D; N=1188
Osoczowy poziom dihydrotestosteronu [pg/ml]	424,9 $\pm$ 194,2	39,1 $\pm$ 75,7	29,7 $\pm$ 63,0	31,1 $\pm$ 60,7
Osoczowy poziom testosteronu [pg/ml]	3990 $\pm$ 1472	4797 $\pm$ 1792	4718 $\pm$ 1688	4904 $\pm$ 2186
Całkowita objętość gruczołu krokowego [cm <sup>3</sup> ]	54,4 $\pm$ 25,3	41,3 $\pm$ 20,2	42,2 $\pm$ 20,2	41,3 $\pm$ 23,1
Wynik w skali AUA-SI	14,5 $\pm$ 7,2	12,3 $\pm$ 6,7	11,3 $\pm$ 6,4	10,2 $\pm$ 6,1
Qmax [ml/s]	11,3 $\pm$ 4,6	12,5 $\pm$ 5,6	12,6 $\pm$ 5,1	12,8 $\pm$ 5,5

14.6. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

<b>Osoczowy poziom PSA [ng/ml]</b>	4,3 ± 2,8	1,9 ± 1,9	2,0 ± 1,8	1,7 ± 1,8
------------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Grupa P/D – pacjenci otrzymujący placebo w fazie RCT i dutasteryd w fazie otwartej, grupa D/D - pacjenci otrzymujący dutasteryd w fazie RCT i dutasteryd w fazie otwartej.

**Tabela 139. Surowy wskaźnik występowania epizodów ostrego zatrzymania moczu (AUR) i leczenia chirurgicznego z powodu BPH podczas 2-letniego leczenia dutasterylem, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – wyniki dla fazy otwartej, populacja ITT włączona do fazy RCT [46].**

Okres leczenia	Epizody ostrego zatrzymania moczu; %		Leczenie chirurgiczne z powodu BPH; %	
	Grupa P/D; N=2158	Grupa D/D; N=2167	Grupa P/D; N=2158	Grupa D/D; N=2167
<b>Miesiąc 24-30</b>	0,6	0,1	0,3	0,2
<b>Miesiąc 30-36</b>	0,6	0,4	0,5	0,2
<b>Miesiąc 36-42</b>	0,3	0,4	0,1	0,4
<b>Miesiąc 42-48</b>	0,6	0,3	0,2	0,1

Grupa P/D – pacjenci otrzymujący placebo w fazie RCT i dutasteryd w fazie otwartej, grupa D/D - pacjenci otrzymujący dutasteryd w fazie RCT i dutasteryd w fazie otwartej.

**Poziom dihydrotestosteronu:** u pacjentów z grupy D/D mediana spadku poziomu dihydrotestosteronu osiągnięta na koniec fazy RCT (24 miesiąc) wynosząca 93,7% została utrzymana podczas fazy otwartej (48 miesiąc) – 95,3%. U chorych z grupy P/D poziom dihydrotestosteronu, który wzrósł o 5,9% (mediana) w 24 miesiącu, w wyniku 2-letniego leczenia dutasterylem spadł o 95,4% (mediana). W 48 miesiącu badania 87% chorych z grupy D/D i 89% z grupy P/D charakteryzowało się redukcją poziomu dihydrotestosteronu  $\geq 90\%$  względem wartości początkowych.

**Całkowita objętość gruczołu krokowego:** w 48 miesiącu u pacjentów z grupy P/D wykazano istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) redukcję objętości gruczołu krokowego względem wartości z 24 miesiąca podawania placebo (redukcja o 21,7%). U chorych z grupy D/D obserwowano dalszą redukcję objętości gruczołu krokowego w fazie otwartej jednak nie była ona istotna statystycznie ( $p = 0,07$ ).

**Ocena nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych w skali AUA-SI:** w 48 miesiącu u pacjentów z grupy P/D wykazano istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) redukcję nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali AUA-SI względem wartości z 24 miesiąca podawania placebo (redukcja o 5,6 punkta). U chorych z grupy D/D obserwowano dalszą, istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) redukcję nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali AUA-SI w fazie otwartej (wynik końcowy-redukcja o 6,5 punkta względem wartości sprzed rozpoczęcia leczenia dutasterylem).

**Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax):** w 48 miesiącu u pacjentów z grupy P/D wykazano istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) poprawę Qmax względem wartości z 24 miesiąca podawania placebo (poprawa o 1,9 ml/s). U chorych z grupy D/D obserwowano dalszą, istotną statystycznie ( $p = 0,007$ ) poprawę Qmax w fazie otwartej (wynik końcowy-poprawa o 2,7 ml/s względem wartości sprzed rozpoczęcia leczenia dutasterylem).

**Epizody ostrego zatrzymania moczu (AUR):** AUR raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów w grupie P/D podczas fazy otwartej, odsetek ten był zbliżony do obserwowanego u pacjentów leczonych dutasterylem w grupie D/D i w fazie RCT. Podobnie, przypadki leczenia chirurgicznego z powodu BPH raportowano rzadko w fazie otwartej, zarówno w grupie P/D jak i D/D.

**PROFIL BEZPIECZEŃSTWA**

Opisano szczegółowo w rozdział dotyczącym dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (rozd. 7).

**Chen i wsp. 2007 [29]**

Opis przypadku 61-letniego pacjenta z 2-letnią historią bolesnej i obfitej hematurii (krwiomocz) występującego po stosunku płciowym. Chory nie zgłaszał objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Z uwagi na diagnozę krwiomocz zwaną z gruczołem krokowym, pacjenta leczono finasterydem w dawce 5 mg/dobę. Po 3 miesiącach terapię przerwano z powodu braku efektów klinicznych. Po rozpoczęciu leczenia dutasterylem w dawce 0,5 mg/dobę, w okresie 20 miesięcy stosowania interwencji wnioskowanej u pacjenta ustąpiły raportowane wcześniej objawy.

Opis przypadku wskazuje, że hematuria (krwiomocz) występująca po stosunku płciowym może stanowić jeden z klinicznych objawów BPH, skutecznie leczonych dutasterylem.



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## **14.7. ANALIZA WYNIKÓW OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 10 opracowań wtórnych:

- 2 meta-analizy sieciowe [55], [56],
- 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą [57], [58]-[59], [60],
- 5 przeglądów systematycznych [61], [62], [63], [64], [65],

dotyczące zastosowania dutasterydu w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR przedstawiono w rozdziale 14.11. W poniższych tabelach przedstawiono metodologię i wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych, natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2 niniejszego opracowania.

### **14.7.1. ZESTAWIENIE METODOLOGII OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

Tabela 140. Metodologia opracowań wtórnych dotyczących zastosowania dutasterydu w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).

Referencja/ ocena w skali AMSTAR	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych	Populacja *	Oceniane punkty końcowe
<b>Meta-analizy sieciowe</b>					
Yin i wsp. 2015 [55] - ocena umiarkowana	Meta-analiza sieciowa dotycząca porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dutasterydu względem finasterydu w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Przeszukano bazy: <i>PubMed</i> i <i>Web of Knowledge</i> do stycznia 2015 z wykorzystaniem słów kluczowych: <i>BPH synonyms (eg, prostatic hyperplasia, BPH, benign prostatic hypertrophy) in combination with the term "dutasteride" or "finasteride" or "Adadut" or "5AR inhibitor."</i> Przeszukano również listy referencyjne włączonych do opracowania badań. Uwzględniano jedynie publikacje w języku angielskim.	-badania RCT, kliniczno-kontrolne i kohortowe, -zastosowanie leczenia finasterydem lub dutasterydem, -badania do których włączono mężczyzn w wieku $\geq 40$ lat, z umiarkowanymi do ciężkich objawów BPH według klasyfikacji IPSS, -w których raportowano następujące dane: średnia i SD dla: wyniku w skali IPSS, Omax, TPV, poziomu dihydrotestosteronu (DHT) lub osoczowego testosteronu, oraz dane dotyczące ryzyka wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych i ryzyka przedwczesnego wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.  Wykluczono przeglądy i abstrakty konferencyjne.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). W meta-analizie uwzględniono 21 artykułów, z których: -2 badania dotyczyły porównania dutasterydu względem finasterydu – badanie o akronimie EPICS - Nickel i wsp. 2011 [1] oraz badanie o akronimie ARIA2001 - Clark i wsp. 2004 [5]; -6 badań dotyczyły porównania dutasterydu z substancją nie wybraną na komparator w niniejszej analizie (placebo lub tamsulozyna): m. in. badania Na i wsp. 2012 [25], Roehrborn i wsp. 2010 [108], Roehrborn i wsp. 2009 [109], Joo i wsp. 2012 [107]; -pozostałe badania dotyczyły porównania finasterydu względem placebo lub tamsulozyny.	-zmiana nasilenia objawów ze strony dróg moczowych mierzona w skali IPSS, -maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), -osoczowy poziom dihydrotestosteronu (DHT) i testosteronu, -całkowita objętość/zmiana objętości gruczołu krokowego (TPV), -ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, -ryzyko przedwczesnego wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.
Yuan i wsp. 2015 [56] - ocena wysoka	Meta-analiza sieciowa dotycząca porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii jednolekowych (monoterapii) w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Przeszukano bazy: <i>Medline</i> , <i>Cochrane Library</i> i <i>Embase</i> do października 2013 roku (aktualizacja w lutym 2015 roku), z wykorzystaniem słów kluczowych: " <i>lower urinary tract symptoms</i> ," " <i>LUTS</i> ," " <i>benign prostatic hyperplasia</i> ," " <i>BPH</i> ," " <i>randomized controlled trial</i> ," and " <i>clinical trial</i> ." Badań poszukiwano też na stronach rejestrów badań klinicznych. Przeszukano również listy referencyjne włączonych do opracowania badań. Zastosowano limit dla badań prowadzonych tylko u ludzi (ang. <i>humans</i> ), nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do statusu publikacji lub języka.	-badania RCT, -badania do których włączono mężczyzn z diagnozą BPH i w których porównywano którekolwiek z następujących leków: terazosyna, doksyzosyna, tamsulozyna, alfuzosyna, silodosyna, naftopidil, finasteryd, dutasteryd, tolterodyna, fezoterodyna, solifenacyna lub placebo, -okres leczenia co najmniej 2 tygodnie, -raportowane w badaniu założone punkty końcowe (patrz ostatnia kolumna z prawej).	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). W meta-analizie uwzględniono 124 badania, w tym badania dotyczące zastosowania dutasterydu: -badania dotyczące porównania dutasterydu z finasterydem: o akronimie EPICS - Nickel i wsp. 2011 [1] oraz badanie Ravish i wsp. 2007 [4]; -4 badania w których komparatorem było placebo (badania nie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej ze względu na niezgodny komparator); -jedno badanie nie uwzględnione w analizie klinicznej ze względu na brak rozpatrywanego komparatora: Chung i wsp. 2009 [113]; -fazy przedłużone, otwarte badania RCT: Na i wsp. 2012 [25];	-zmiana nasilenia objawów ze strony dróg moczowych mierzona w skali IPSS – główny punkt końcowy, -maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), -ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, -ryzyko wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych, -ryzyko przedwczesnego wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja/ ocena w skali AMSTAR	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych	Populacja *	Oceniane punkty końcowe
				- badania w których dutasteryd stosowano w terapii skojarzonej z innymi lekami: Joo i wsp. 2012 [107].	
<b>Przeglądy systematyczne z meta-analizą</b>					
Conte i wsp. 2012 [57] opisano na podstawie abstraktu, nie oceniono w skali AMSTAR ze względu na brak pełnego opisu metodyki w abstrakcie	Przegląd systematyczny i meta-analiza dotyczące porównania oceny skuteczności stosowania dutasterydu względem finasterydu w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Przeszukano bazy: <i>MEDLINE, Lilacs and the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> do września 2011 roku. Uwzględniano jedynie publikacje w języku angielskim, hiszpańskim i portugalskim.	-badania RCT i obserwacyjne, -zastosowanie leczenia finasterydem lub dutasterydem, -badania do których włączono pacjentów z BPH i w których analizowano ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu (AUR) lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Zidentyfikowano 9 badań RCT i 6 badań obserwacyjnych, retrospektywnych, nie podano danych bibliograficznych włączonych referencji.	-ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu (AUR) lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.
Park i wsp. 2014 [58]-[59]* - ocena wysoka	Przegląd systematyczny i meta-analiza dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dutasterydu w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Przeszukano bazy: <i>PubMed i Cochrane Library</i> do maja 2013 roku, z wykorzystaniem słów kluczowych: <i>BPH synonyms (e.g., prostatic hyperplasia, BPH, benign prostatic hypertrophy, BPH) in combination with the term "dutasteride," "Adadut," or "5AR inhibitor."</i>  Uwzględniano jedynie publikacje w języku angielskim.	-badania RCT trwające powyżej 6 miesięcy, porównujące efektywność dutasterydu (w monoterapii lub w kombinacji z innymi lekami) względem placebo lub grupy kontrolnej, -uwzględniano również otwarte, długoterminowe fazy badań RCT, -badania do których włączono mężczyzn w wieku $\geq 40$ lat, z umiarkowanymi do ciężkich objawami BPH według klasyfikacji IPSS.  Wykluczano przeglądy i abstrakty konferencyjne.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). W meta-analizie uwzględniono 11 publikacji: -4 badania w których komparatorem było placebo (badania nie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej ze względu na niezgodny komparator); -2 badania dotyczące porównania z finasterydem: badanie o akronimie EPICS -Nickel i wsp. 2011 [1], badanie o akronimie ARIA2001 - Clark i wsp. 2004 [5]; -fazy przedłużone, otwarte badań RCT: Debruyne i wsp. 2004 [46], Schulman i wsp. 2006 [48], Na i wsp. 2012 [25]; -4 badania w których dutasteryd stosowano w terapii skojarzonej z innymi lekami: Hong i wsp. 2010 [105], Joo i wsp. 2012 [107], Roehrborn i wsp. 2008 [108], Roehrborn i wsp. 2010 [109].	-zmiana nasilenia objawów ze strony dróg moczowych mierzona w skali IPSS – główny punkt końcowy, - maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), -osoczowy poziom dihydrotestosteronu (DHT) i testosteronu, -całkowita objętość/zmiana objętości gruczołu krokowego (TPV), -ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, -ryzyko przedwczesnego wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.
Wu i wsp. 2014 [60] - ocena wysoka	Przegląd systematyczny i meta-analiza dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania	Przeszukano bazy: <i>PubMed, Embase i Cochrane Library</i> do czerwca 2013 roku, z wykorzystaniem słów kluczowych: <i>dutasteride, BPH</i> . Uwzględniano jedynie publikacje w języku	-badania RCT, podwójnie zamaskowane, kontrolowane placebo, -badania RCT oceniające efektywność dutasterydu względem grupy kontrolnej w	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). W meta-analizie uwzględniono 4 badania w których komparatorem	-zmiana nasilenia objawów ze strony dróg moczowych mierzona w skali IPSS/AUA-SI (główny

Referencja/ ocena w skali AMSTAR	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych	Populacja *	Oceniane punkty końcowe
	dutasteredu w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	angielskim.	analizowanym wskazaniu, trwające $\geq 1$ rok i zapewniające dostęp do wystarczających danych, opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych.  Wykluczano przeglądy, listy, komentarze i abstrakty konferencyjne.	było placebo (badania nie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej ze względu na niezgodny komparator).	punkt końcowy, - maksymalny przepływ cewkowy (Qmax -główny punkt końcowy), -całkowita objętość/zmiana objętości gruczołu krokowego (TPV -główny punkt końcowy), -ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu i zabiegu chirurgicznego związanego z BPH.
<b>Przeglądy systematyczne</b>					
<b>Thomson i wsp. 2005 [61] - ocena umiarkowana</b>	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dutasteredu w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Przeszukano bazy: <i>PubMed, Embase, Biosis, Dare</i> (ang. <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> ), CDSR (ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ), Clinical Evidence, NICE (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ), ang. <i>National Guideline Clearing House</i> w zakresie czasowym (styczeń 1990- styczeń 2005), z wykorzystaniem słów kluczowych: " <i>dutasteride; benign prostatic hyperplasia OR BPH AND guidelines</i> ".  Uwzględniano jedynie publikacje w języku angielskim.	-badania oceniające efektywność dutasteredu w analizowanym wskazaniu.  Wykluczano badania <i>in vitro</i> i prowadzone w modelach zwierzęcych.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Uwzględniono 10 publikacji pełnotekstowych i 24 abstrakty: -fazy przedłużone, otwarte badań: Debruyne i wsp. 2004 [46]; - badania dotyczące porównania z finasterydem: badanie o akronimie EPICS – Gilling i wsp. 2005 [2], Hagerty i wsp. 2004 [9], badanie o akronimie ARIA2001 - Clark i wsp. 2004 [5]; -badanie dotyczące oceny bezpieczeństwa – Andriole i wsp. 2003 [49]; -2 referencje dotyczące porównania dutasteredu względem dutasteredu w kombinacji z tamsulozyną (badania nie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej ze względu na niezgodny komparator); - badania w których komparatorem było placebo (badania nie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej ze względu na niezgodny komparator); -badania dotyczące bezpieczeństwa dutasteredu prowadzone na zdrowych ochotnikach (nie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej ze względu na niezgodną populację).	-ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja/ ocena w skali AMSTAR	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych	Populacja *	Oceniane punkty końcowe
<b>Wu i wsp. 2013 [62]</b> - ocena umiarkowana	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dutasterytu w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Przeszukano bazy: <i>Medline</i> i <i>Embase</i> (od 1996 roku). Przeszukano również listy referencyjne włączonych do opracowania badań oraz stronę internetową producenta leku i rejestry badań klinicznych.	-badania oceniające efektywność dutasterytu w analizowanym wskazaniu.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Uwzględniono: -badanie dotyczące porównania z finasterydem: badanie o akronimie EPICS -Nickel i wsp. 2011 [1]; -badania w których komparatorem było placebo (badania nie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej ze względu na niezgodny komparator); -badania, w których dutasteryd stosowany w kombinacji z tamsulozyną porównywano z dutasterydem w monoterapii lub tamsulozyną w monoterapii (badanie o akronimie CombAT, nie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej ze względu na niezgodny komparator); -badania dotyczące porównania z finasterydem: badanie o akronimie ARIA2001 - Clark i wsp. 2004 [5]; -fazy przedłużone, otwarte badań RCT: Debruyne i wsp. 2004 [46]; -badanie dotyczące oceny bezpieczeństwa – Andriole i wsp. 2003 [49].	-ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.
<b>Dolder i wsp. 2006 [63]</b> - ocena niska	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dutasterytu w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Przeszukano bazy: <i>Medline</i> (w okresie 1966-luty 2006), z zastosowaniem następujących słów kluczowych: „ <i>dutasteride, finasteride, benign prostatic hyperplasia, prostate, androgen, and 5-alpha reductase</i> ”. Przeszukano również listy referencyjne włączonych do opracowania badań oraz stronę internetową producenta leku i ChPL analizowanego leku. Uwzględniano jedynie publikacje w języku angielskim.	-badania oceniające efektywność dutasterytu w analizowanym wskazaniu.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Uwzględniono: -badania w których komparatorem było placebo (badania nie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej ze względu na niezgodny komparator); -badanie dotyczące porównania z finasterydem: badanie o akronimie ARIA2001 - Clark i wsp. 2004 [5]; -fazy przedłużone, otwarte badań RCT: Debruyne i wsp. 2004 [46]; -badanie dotyczące oceny bezpieczeństwa – Andriole i wsp. 2003 [49].	-ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Referencja/ ocena w skali AMSTAR	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych	Populacja *	Oceniane punkty końcowe
<b>Keating i wsp. 2012 [64] - ocena umiarkowana</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dutasterydu w połączeniu z tamsulozyną w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Przeszukano bazy: <i>Medline i Embase</i> (od 1996 roku do kwietnia 2012). Przeszukano również listy referencyjne włączonych do opracowania badań oraz stronę internetową producenta leku, rejestry badań klinicznych, wnioskowano również o nieopublikowane dane pochodzące od producenta leku.	-badania oceniające efektywność dutasterydu w terapii skojarzonej z tamsulozyną, w analizowanym wskazaniu.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Uwzględniono: -badania, w których dutasteryd stosowany w kombinacji z tamsulozyną porównywano z dutasterydem w monoterapii lub tamsulozyną w monoterapii (badanie o akronimie CombAT, nie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej ze względu na niezgodny komparator).	-ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.
<b>CADTH 2014 [65] - ocena umiarkowana</b>	Porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dutasterydu i finasterydu w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).	Przeszukano bazy: <i>PubMed, The Cochrane Library (2014, Issue 2), University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases</i> , Kanadyjskie i główne międzynarodowe Agencje Oceny Technologii Medycznych.  Uwzględniano jedynie publikacje w języku angielskim opublikowane w okresie od 29 lutego 2004 roku do 25 lutego 2014 roku oraz badania prowadzone z udziałem ludzi.	-badania RCT oceniające efektywność dutasterydu i finasterydu w analizowanym wskazaniu oraz raporty Agencji Oceny Technologii Medycznych, przeglądy systematyczne i meta-analizy dotyczące analizowanego wskazania.	Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Uwzględniono 9 publikacji dotyczących porównania dutasterydu względem finasterydu: -1 przegląd systematyczny – Park i wsp. [58]; - 3 badania RCT: Li i wsp. 2013 [6], badanie o akronimie EPICS - Nickel i wsp. 2011 [1], Ravish i wsp. 2007 [4], - badania w których komparatorem było placebo (badania nie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej ze względu na niezgodny komparator).	-ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

\*publikacja [59] opisana w postaci abstraktu 3 lata przed opublikowaniem referencji pełnotekstowej.

### 14.7.2. ZESTAWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 141. Wyniki opracowań wtórnych dotyczących zastosowania dutasteredu w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH)\*.

Referencja	Wyniki	Wnioski				
<b>Meta-analizy sieciowe</b>						
Yin i wsp. 2015 [55]	<b>Tabela 142. Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczącej porównania skuteczności i bezpieczeństwa dutasteredu względem finasteredu stosowanych w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</b>					
	<b>Punkt końcowy</b>	<b>Porównanie</b>	<b>Wynik WMD/RR [95% CI]</b>	<b>Istotność statystyczna - p</b>		
	<b>Skuteczność</b>					
	Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (wynik w skali IPSS)	dutasteryd vs finasteryd	-1,80 [-2,90; -0,11]	p<0,05		
	Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) [ml/s]		0,76 [-0,67; 2,00]	p>0,05		
	Zmiana całkowitej objętości gruczołu krokowego (TPV) [cm <sup>3</sup> ]		-7,6 [-21; 6,6]			
	Zmiana osoczowego poziomu dihydrotestosteronu (DHT) [pg/ml]		bd			
	Zmiana osoczowego poziomu testosteronu [pg/ml]		bd			
	<b>Bezpieczeństwo</b>					
	Zdarzenia/działania niepożądane	dutasteryd vs finasteryd	0,95 [0,72; 1,30]	p>0,05		
	Wycofanie z badania z powodu zdarzeń/działań niepożądanych		1,10 [0,76; 1,60]			
	Działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem)		0,81 [0,45; 1,40]			
Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane	1,10 [0,71; 1,70]					
Yuan i wsp. 2015 [56]	W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej dla dutasteredu i finasteredu oraz najskuteczniejszego z analizowanych leków dla poszczególnych punktów końcowych.					
	<b>Tabela 143. Wyniki meta-analizy sieciowej badań oceniających skuteczność leków stosowanych w monoterapii w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</b>					
	Lek	Wynik standardowej meta-analizy (porównanie pomiędzy dwoma grupami)		Wynik meta-analizy sieciowej		
		Liczba badań (liczba pacjentów)	MD [95% CI]	MD [95% CI]	Całkowity efekt [95% CI]^	Zaszeregowanie [95% CI]
	<b>Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (wynik w skali IPSS)</b>					
	doksyzosyna	3 (1 639)	-2,83 [-3,60; -2,07]	-3,67 [-4,33; -3,02]	-7,06 [-10,41; -3,71]	1,75 [1,00; 3,00]
dutasteryd	4 (14 266)	-1,93 [-2,17; -	-1,82 [-2,51; -	-5,21 [-8,58; -1,80]	8,37 [4,00; 12,00]	
				<b>Pomimo braku możliwości oceny statystycznej, wykazano, że dutasteryd w większym stopniu redukuje nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych ocenianych w skali IPSS i w większym stopniu zwiększa maksymalny przepływ cewkowy, w porównaniu do finasteredu, w analizowanej populacji. Profil bezpieczeństwa obydwu terapii względem placebo jest porównywalny.</b>		

Referencja	Wyniki						Wnioski
			1,68]	-1,12]			
	finasteryd	10 (10 672)	-1,09 [-1,44; -0,74]	-1,35 [-1,87; -0,83]	-4,74 [-8,06; -1,39]	10,75 [8,00; 13,00]	
	placebo	wartość referencyjna			-3,39 [-6,68; -0,10]	13,46 [12,00; 14,00]	
	<b>Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (ml/s)</b>						
	doksyzosyna	7 ( 1 983)	1,89 [1,53; 2,25]	1,95 [1,61; 2,30]	2,91 [1,05; 4,74]	1,12 [1,00; 2,00]	
	dutasteryd	4 (9 277)	1,29 [0,92; 1,67]	1,43 [1,05; 1,82]	2,40 [0,51; 4,22]	2,80 [2,00; 6,00]	
	finasteryd	14 (7 064)	1,03 [0,77; 1,29]	0,85 [0,61; 1,10]	1,82 [-0,03; 3,63]	7,73 [5,00; 10,00]	
	placebo	wartość referencyjna			0,96 [-0,87; 2,75]	12,05 [11,00; 13,00]	
	^ całkowity efekt oznacza średnią zmianę na końcu badania względem wartości początkowej.						
	<b>Tabela 144. Wyniki meta-analizy sieciowej badań oceniających bezpieczeństwo leków stosowanych w monoterapii w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), względem placebo.</b>						
	Lek	Działania/zdarzenia niepożądane ogółem, meta-analiza:		Ciężkie działania/zdarzenia niepożądane ogółem, meta-analiza:		Wycofanie z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych, meta-analiza:	
		standardowa	sieciowa	standardowa	sieciowa	standardowa	sieciowa
	RR [95% CI]						
	alfuzosyna	1,06 [0,98; 1,14]	1,05 [0,95; 1,18]	1,06 [0,81; 1,40]	1,04 [0,68; 1,60]	1,14 [0,89; 1,46]	1,48 [1,26; 1,61]
	dutasteryd	1,03 [0,94; 1,13]	1,06 [0,94; 1,17]	0,94 [0,86; 1,03]	1,02 [0,70; 1,57]	1,86 [0,87; 4,00]	1,18 [1,12; 1,24]
	finasteryd	1,01 [0,97; 1,05]	1,06 [0,97; 1,21]	0,93 [0,74; 1,16]	0,98 [0,77; 1,46]	1,00 [0,81; 1,25]	1,08 [1,00; 1,14]
	wardenafil	2,22 [1,16; 4,26]	1,27 [0,91; 1,77]	0,69 [0,11; 4,22]	0,97 [0,07; 3,39]	5,05 [1,06; 23,91]	5,15 [2,53; 8,35]
Conte i wsp. 2012 [57]	Poniższa meta-analiza oparta została na wynikach 3 obserwacyjnych badań retrospektywnych.						
	<b>Tabela 145. Meta-analiza badań dotycząca porównania skuteczności dutasterydu względem finasterydu w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</b>						
	Punkt końcowy		Porównanie	Wynik OR [95% CI]	Istotność statystyczna - p		
Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu (AUR)		dutasteryd vs finasteryd	0,79 [0,68; 0,93]	0,0042			
							Wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych wskazują na wyższą skuteczność dutasterydu względem finasterydu w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia AUR i konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wyniki				Wnioski
	Konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego		0,77 [0,61; 0,98]	<b>0,03</b>	
Park i wsp. 2014 [58]-[59]*	<b>Tabela 146. Wyniki meta-analizy badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dutasterynu stosowanego w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</b>				
	<b>Punkt końcowy</b>	<b>Porównanie</b>	<b>Wynik WMD/RR [95% CI]</b>	<b>Istotność statystyczna - p</b>	
	<b>Badania RCT kontrolowane placebo – skuteczność</b>				
	Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (wynik w skali IPSS)	dutasteryd vs placebo	-1,78 [-3,01; -0,55]	<b>p&lt;0,05</b>	
	Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) [ml/s]		1,27 [0,97; 1,57]		
	Zmiana całkowitej objętości gruczołu krokowego (TPV) [%]		-17,40 [-25,77; -9,02]		
	Zmiana osoczowego poziomu dihydrotestosteronu (DHT) [pg/ml]		-385,77 [-394,60; -376,95]		
	Zmiana osoczowego poziomu testosteronu [pg/ml]		813,55 [717,32; 909,77]		
	<b>Badania RCT kontrolowane placebo – bezpieczeństwo</b>				
	Zdarzenia niepożądane	dutasteryd vs placebo	1,04 [1,00; 1,07]	p>0,05	
	Działania niepożądane związane z zastosowanym lekiem		1,35 [1,19; 1,54]	<b>p&lt;0,05</b>	
	Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane		1,09 [0,94; 1,26]	0,25	
	Przedwczesne wycofanie z badania z powodu zdarzeń/działań niepożądanych		0,99 [0,82; 1,20]	0,92	
	<b>Fazy otwarte badań RCT - wszyscy pacjenci leczeni dutasterylem, we wcześniejszej fazie RCT leczeni placebo (P/D) lub dutasterylem (D/D) - skuteczność</b>				
	Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (wynik w skali IPSS)	Grupa D/D vs grupa P/D	-0,98 [-1,55; -0,41]	<b>p&lt;0,05</b>	
	Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) [ml/s]		0,13 [-0,35; 0,61]	0,60	
	Zmiana całkowitej objętości gruczołu krokowego (TPV) [cm <sup>3</sup> ]		-0,69 [-2,65; 1,28]	0,50	
	<b>Fazy otwarte badań RCT - wszyscy pacjenci leczeni dutasterylem, we wcześniejszej fazie RCT leczeni placebo (P/D) lub dutasterylem (D/D) - bezpieczeństwo</b>				
Zdarzenia niepożądane	Grupa D/D vs grupa P/D	0,99 [0,94; 1,04]	0,713		
Działania niepożądane związane z zastosowanym lekiem		0,97 [0,37; 2,57]	0,956		

Wyniki meta-analizy wskazują, że terapia dutasterylem prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych i poprawy maksymalnego przepływu cewkowego oraz redukcji całkowitej objętości gruczołu krokowego, zwiększając jednak ryzyko działań niepożądanych względem placebo. Stosowanie dutasterylu w kombinacji z tamsulozyną może poprawić efekty leczenia u chorych stosujących dotychczas tamsulozynę w monoterapii.

Referencja	Wyniki				Wnioski	
	Przedwczesne wycofanie z badania z powodu zdarzeń/działania niepożądanych		0,90 [0,69; 1,16]	0,396		
	Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane		1,11 [0,89; 1,38]	0,351		
	<b>Badania RCT – dutasteryd w terapii skojarzonej z tamsulozyną - skuteczność</b>					
	Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (wynik w skali IPSS)	dutasteryd + tamsulozyna vs tamsulozyna	-1,80 [-1,81; -1,79]	<b>p&lt;0,05</b>		
	Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax)		1,60 [1,59; 1,61]	<b>p&lt;0,05</b>		
	<b>Badania RCT – dutasteryd w terapii skojarzonej z tamsulozyną - bezpieczeństwo</b>					
	Zaburzenia erekcji	dutasteryd + tamsulozyna vs tamsulozyna	1,82 [1,41; 2,36]	<b>p&lt;0,05</b>		
	Spadek libido		2,01 [1,36; 3,00]	<b>p&lt;0,05</b>		
	<b>Badania RCT – bezpieczeństwo</b>					
	Zdarzenia niepożądane		0,99 [0,90; 1,08]	0,75		
	Działania niepożądane związane z zastosowanym lekiem	dutasteryd vs finasteryd	0,89 [0,73; 1,08]	0,23		
bd-brak danych.						
Wu i wsp. 2014 [60]	<b>Tabela 147. Wyniki meta-analizy badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dutasterydu stosowanego w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</b>					
	<b>Punkt końcowy</b>	<b>Porównanie</b>	<b>Wynik WMD/OR [95% CI]</b>	<b>Istotność statystyczna - p</b>	<p>Wyniki meta-analizy wskazują na wysoką skuteczność dutasterydu w łagodzeniu objawów BPH, zmniejszeniu objętości gruczołu krokowego i zmniejszeniu ryzyka wystąpienia epizodów ostrego zatrzymania moczu i zabiegów chirurgicznych w analizowanej populacji, przy jednoczesnym ryzyku wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych podczas terapii.</p>	
	<b>Badania RCT kontrolowane placebo – skuteczność</b>					
	Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (wynik w skali IPSS/AUA-SI)	dutasteryd vs placebo	-1,98 [-2,19; -1,77]	<b>p&lt;0,00001</b>		
	Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) [ml/s]		1,16 [0,63; 1,70]	<b>p&lt;0,0001</b>		
	Zmiana całkowitej objętości gruczołu krokowego (TPV) [ml]		-13,86 [-14,96; -12,76]	<b>p&lt;0,00001</b>		
	Iloraz szans wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu (AUR)		0,35 [0,27; 0,47]	<b>p&lt;0,00001</b>		
	Iloraz szans konieczności leczenia chirurgicznego		0,41 [0,31; 0,54]	<b>p&lt;0,00001</b>		
	<b>Badania RCT kontrolowane placebo – bezpieczeństwo</b>					
	Zaburzenia funkcji seksualnych	dutasteryd vs placebo	2,68 [2,19; 3,28]	<b>p&lt;0,00001</b>		
<b>Przeglądy systematyczne</b>						
Thomson i wsp. 2005 [61]	W prospektywnym, 3-miesięcznym badaniu bezpośrednio porównującym zastosowanie dutasterydu i finasterydu w analizowanej populacji pacjentów wykazano poprawę o: 1 punkt (30% vs 18%), 2 punkty (12% vs 4%) i 3 punkty (2% vs 1%) w skali AUA-SI oceniającej objawy BPH w wyniku leczenia odpowiednio dutasterydem względem finasterydu [9]. Brak poprawy w skali AUA-SI raportowano u 57% pacjentów leczonych dutasterydem i 77% leczonych finasterydem (p<0,0016). W badaniu RCT o akronimie EPICS [2] obserwowano poprawę wyniku w skali AUA-SI względem wartości początkowej o 6,2 punkta w grupie leczonej dutasterydem i 5,5 punkta w grupie leczonej finasterydem.				Podsumowując, leczenie dutasterydem jest korzystną opcją terapeutyczną dla pacjentów z BPH, prowadzącą do redukcji objętości gruczołu krokowego i poważnych powikłań choroby oraz zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dróg	

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wyniki	Wnioski
	<p>Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) zwiększył się względem wartości początkowej o 2,1 ml/s w grupie dutasterynu i 1,8 ml/s w grupie finasterynu.</p> <p>Pozostałe dowody z dużych badań klinicznych wskazują, że mężczyźni z powiększonym gruczołem krokowym osiągają wymierny spadek objętości gruczołu krokowego do 26% po 4 latach leczenia dutasterynem i zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dróg moczowych obserwowane po 6 miesiącach leczenia. Dowody wskazują, że leczenie dutasterynem prowadzi raczej do zmniejszenia, a nie opóźnienia ryzyka najpoważniejszych powikłań BPH obejmujących epizody AUR i konieczność zabiegu związanego z BPH. Wczesne zmniejszenie objawów choroby może być osiągnięte w wyniku leczenia dutasterynem w połączeniu z α-blokerami. Profil bezpieczeństwa dutasterynu jest korzystny, działania/zdarzenia niepożądane ograniczone są zwykle do zaburzeń funkcji seksualnych (zmniejszenie libido, impotencja i ginekomastia).</p>	<p><b>moczowych.</b></p>
Wu i wsp. 2013 [62]	<p>Wyniki kluczowych badań wskazują na redukcję ryzyka wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu i konieczności zabiegu związanego z BPH i zmniejszenie nasilenia objawów choroby i wzrost maksymalnego przepływu cewkowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i rozmiarem gruczołu krokowego <math>\geq 30</math> ml. Co więcej, w jednym z badań, korzyści wykazane z zastosowania terapii skojarzonej dutasterynem i tamsulozyną były wystarczające aby zaprzestać stosowania tamsulozyny po 6 miesiącach leczenia skojarzonego. Profil bezpieczeństwa dutasterynu był korzystny, a najczęściej występującymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia funkcji seksualnych. W jednym z badań wykazano zwiększone ryzyko występowania raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości histologicznej, stąd ostrzeżenie w ChPL dla dutasterynu o możliwości zwiększonego ryzyka wystąpienia tego typu nowotworu podczas leczenia. Dutasteryd nie jest też obecnie zalecany w chemoprewencji nowotworu gruczołu krokowego.</p>	<p><b>Dutasteryd jest skutecznym, bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem w populacji mężczyzn z BPH. Może być stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z α-blokerem. Ponieważ związek pomiędzy leczeniem dutasterynem a występowaniem nowotworu gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości histologicznej nie jest jasny, dutasteryd nie jest zalecany w chemoprewencji nowotworu gruczołu krokowego.</b></p>
Dolder i wsp. 2006 [63]	<p>Autorzy powołują się na wyniki badań RCT w których dutasteryd porównywano z placebo oraz na wyniki badania o akronimie ARIA2001 - Clark i wsp. 2004 [5], w którym dutasteryd stosowany w dawce 0,5 mg na dobę prowadził do średniego spadku poziomu DHT o 95% względem wartości początkowej, podczas gdy w grupie finasterynu obserwowano spadek o 71% (wynik istotny statystycznie na korzyść dutasterynu). Poziom testosteronu wzrósł o 21% w grupie badanej (dutasteryd) względem 14% w grupie finasterynu. W porównaniu z placebo, dutasteryd znacząco redukował objawy BPH, zmniejszał ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu i konieczności zabiegu związanego z BPH oraz poprawiał jakość życia chorych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych w grupie dutasterynu należały: infekcje ucha, nosa i gardła oraz złe samopoczucie, ból głowy, zawroty głowy i ból mięśniowo szkieletowy.</p>	<p><b>Wyniki badań wskazują na skuteczność dutasterynu w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.</b></p>
Keating i wsp. 2012 [64]	<p>Wyniki badania CombAT, przeprowadzonego w populacji mężczyzn z BPH, umiarkowanymi do ciężkich objawów ze strony dolnych dróg moczowych i zwiększonym ryzykiem progresji choroby, wykazały istotnie statystycznie większy wzrost wyniku w skali IPSS (oznaczający zmniejszenie nasilenia objawów choroby) w grupie otrzymującej dutasteryd w kombinacji z tamsulozyną po 2 i 4 latach, w porównaniu do stosowania tych leków w monoterapii. Obserwowano również istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu lub konieczności zabiegu związanego z BPH w grupie leczonej terapią skojarzoną względem monoterapii tamsulozyną, ale nie monoterapii dutasterynem. Wskazuje to na kluczowe znaczenie dutasterynu w zmniejszaniu ryzyka powyższych powikłań BPH. Również jakość życia i satysfakcja pacjentów była znacząco wyższa w grupie leczonej terapią skojarzoną względem monoterapii, a profil bezpieczeństwa zastosowanego leczenia skojarzonego był korzystny.</p>	<p><b>Leczenie skojarzone dutasterynem i tamsulozyną może prowadzić do lepszych efektów terapeutycznych niż stosowanie obydwu leków w monoterapii (szczególnie tamsulozyny), przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii.</b></p>
CADTH 2014 [65]	<p><b>Poniższe wnioskowanie oparte jest jedynie o informacje raportowane w abstraktach zidentyfikowanych referencji.</b></p> <p>Odszukany przegląd systematyczny i jedno duże badanie RCT (badanie o akronimie EPICS -Nickel i wsp. 2011 [1]) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do poprawy klinicznej lub profilu bezpieczeństwa dutasterynu i finasterynu w analizowanym wskazaniu. Dwa pozostałe badania RCT wykazały przewagę dutasterynu nad finasterynem w odniesieniu do zmniejszenia objawów choroby, wzrostu maksymalnego przepływu cewkowego, zmniejszenia całkowitej objętości gruczołu krokowego, objętości moczu pozostałego po mikcji i jakości życia – autorzy opracowania wskazują jednak na pewne niejasności w raportowanych badaniach.</p>	<p><b>Leczenie dutasterynem jest skuteczne w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, jednak przewaga dutasterynu nad finasterynem nie została wykazana we wszystkich zidentyfikowanych badaniach.</b></p>

\*w tabeli opisano wyniki pochodzące z publikacji pełnotekstowej [55], która została opublikowana w 3 lata po referencji przedstawionej w postaci abstraktu [59].

## 14.8. OCENA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH ZGODNIE Z PROCEDURĄ OCENY RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO OPISANĄ W COCHRANE HANDBOOK

Tabela 148. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania o badania o akronimie EPICS [1]-[3].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Nie podano metody randomizacji.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Badanie podwójnie zaślepienie i podwójnie pozorowane. Nie podano opisu metody zaślepienia.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, uczestnicy i personel medyczny nie posiadali informacji o przydziale do grupy, jednak nie opisano sposobu w jaki to realizowano.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego (badanie było podwójnie zaślepienie, można więc zakładać, że personel medyczny nie znał przydziału do grup pacjentów).
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Nie podano definicji populacji w której oceniano skuteczność.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 149. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania o badania Ravish i wsp. 2007 [4].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Nie podano metody randomizacji.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie podano opisu metody zaślepienia.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, uczestnicy i personel medyczny nie posiadali informacji o przydziale do grupy, jednak nie opisano sposobu w jaki to realizowano.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego (badanie było podwójnie zaślepienie, można więc zakładać, że personel medyczny nie znał przydziału do grup pacjentów).
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Nie podano definicji populacji w której oceniano skuteczność.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania – nie podano liczebności pacjentów przydzielonych do grup.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Nie podano informacji na temat liczebności grup.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 150. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania o akronimie ARIA2001 [5].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	Brak opisu metody randomizacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
<b>Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)</b>	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie podano opisu metody zaślepienia.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, uczestnicy i personel medyczny nie posiadali informacji o przydziale do grupy, jednak nie opisano sposobu w jaki to realizowano.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego (badanie było podwójnie zaślepienie, można więc zakładać, że personel medyczny nie znał przydziału do grup pacjentów).
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania, z podaniem przyczyn. Nie podano definicji populacji w której oceniano skuteczność.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Kategoria	Opis	Komentarz
	jednostki chorobowej.	
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 151. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania Mohanty i wsp. 2006 [7].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
<b>Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)</b>	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy zostali utraceni z badania. Ocenę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT, która obejmowała wszystkich chorych z wykluczeniem pacjentów utraconych z badania.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 152. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania Jeong i wsp. 2009 [8].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
<b>Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)</b>	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy zostali utraceni z badania. Nie podano definicji populacji w której oceniano efektywność leczenia.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

## 14.9. OCENA NIERANDOMIZOWANYCH BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 153. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Punkt												
Referencja		[10]	[11]	[43]- [45]	[19]	[20]	[12]	[13]	[17]	[18]	[14]	[15]	[16]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla reprezentatywnej a dla przeciętnej populacji	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji												
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.												
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej												
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	* pacjenci z BPH	* pacjenci z BPH	* pacjenci z BPH poddani tej samej terapii	* pacjenci z BPH	* pacjenci z BPH	* pacjenci z BPH	* pacjenci z BPH	* pacjenci z BPH	* pacjenci z BPH	* pacjenci z BPH	* pacjenci z BPH	* pacjenci z BPH
		Wybrana z odmiennej populacji												
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej												
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Pytanie			Punkt											
Referencja			[10]	[11]	[43]- [45]	[19]	[20]	[12]	[13]	[17]	[18]	[14]	[15]	[16]
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej												
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup												
		Raportowanie przez samego chorego												
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
		Nie												
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	leczenie finasterdem	leczenie finasterdem	taki sam sposób leczenia	leczenie finasterdem	leczenie finasterdem	leczenie finasterdem	leczenie finasterdem	leczenie finasterdem	leczenie finasterdem	leczenie finasterdem	leczenie finasterdem	leczenie finasterdem
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki												
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

14.9. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS



Pytanie		Punkt											
Referencja		[10]	[11]	[43]- [45]	[19]	[20]	[12]	[13]	[17]	[18]	[14]	[15]	[16]
(skutków ekspozycji)	Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny												
	Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego												
	Brak opisu												
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	Nie												
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji												
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			*									
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	*											
	Brak informacji		*		*	*	*	*	*	*	*	*	*

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.iri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

14.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 154. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [123].

Oceniane kryterium	Desgrandchamps i wsp. 2006 [21]	Matsukawa i wsp. 2014 [22]	De Nunzio i wsp. 2017 [27]	Kim i wsp. 2012 [28]	Na i wsp. 2012 [25]-[26]	Shigehara i wsp. 2016 [23]	Maeda i wsp. 2018 [24]	[30]	[31]	[32]
<b>Odpowiedź/Punkty</b>										
<b>Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).</b>	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	TAK (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	NIE (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	TAK (1 punkt)
<b>Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
<b>Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
<b>Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?</b>	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
<b>Czy dane zbierane były prospektywnie?</b>	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
<b>Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?</b>	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	TAK (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
<b>Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
<b>Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?</b>	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt); uwzględniano początkową objętość gruczołu krokowego	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt); uwzględniano wskaźnik długości palców, oceniano również wpływ innych czynników na skuteczność leczenia- np. wiek, objętość gruczołu krokowego itd.	TAK (1 punkt); uwzględniono wcześniej zastosowane leczenie – przyjmowanie duta sterydu lub placebo.	TAK (1 punkt); uwzględniono stopień redukcji gruczołu krokowego.	TAK (1 punkt); pacjenci z hipogonadyzmem	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>6 punktów</b>	<b>6 punktów</b>	<b>6 punktów</b>	<b>6 punktów</b>	<b>7 punktów</b>	<b>6 punktów</b>	<b>6 punktów</b>	<b>5 punktów</b>	<b>5 punktów</b>	<b>6 punktów</b>

## 14.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 155. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR\*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Park i wsp. 2014 [58]- [59]	Wu i wsp. 2014 [60]	Thomson i wsp. 2005 [61]	Dolder i wsp. 2006 [63]	Keating i wsp. 2012 [64]	Wu i wsp. 2013 [62]
<p><b>Czy założenia badania przyjęto „a priori”?</b> Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<p><b>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?</b> Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
<p><b>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</b> Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i>, artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<p><b>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)
<p><b>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?</b> Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p><b>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<p><b>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Nie dotyczy						
<b>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?</b> W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi <sup>2</sup> do oceny homogeniczności, I <sup>2</sup> ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
<b>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?</b> Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<b>Czy podano informacje o konflikcie interesów?</b> Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-11 punktów</b>	<b>9 punktów</b>	<b>9 punktów</b>	<b>5 punktów</b>	<b>3 punkty</b>	<b>6 punktów</b>	<b>5 punktów</b>
<b>Jakość przeglądu systematycznego</b>	-	wysoka	wysoka	umiarkowana	niska	umiarkowana	umiarkowana

\*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 156. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR\*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkt	Yuan i	Yin i wsp.	Loke i	Favilla i	Corona i	Liu i	Gur i	CADTH
--------------------	-----------------	--------	------------	--------	-----------	----------	-------	-------	-------

	y	wsp. 2015 [56]	2015 [55]	wsp. 2013 [50]	wsp. 2016 [51]	wsp. 2017 [52]	wsp. 2016 [53]	wsp. 2013 [54]	2014 [65]
<p><b>Czy założenia badania przyjęto „a priori”?</b> Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<p><b>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?</b> Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
<p><b>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</b> Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i>, artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)
<p><b>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p><b>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?</b> Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p><b>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<p><b>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



badań alternatywne aspekty będą istotne.									
<b>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?</b> W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogeniczność (np. przy zastosowaniu testu Chi <sup>2</sup> do oceny homogeniczności, I <sup>2</sup> ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie dotyczy (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
<b>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?</b> Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<b>Czy podano informacje o konflikcie interesów?</b> Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-11 punktów</b>	<b>9 punktów</b>	<b>7 punktów</b>	<b>9 punktów</b>	<b>8 punktów</b>	<b>8 punktów</b>	<b>9 punktów</b>	<b>4 punkty</b>	<b>5 punktów</b>
<b>Jakość przeglądu systematycznego</b>	-	wysoka	umiarkowana	wysoka	umiarkowana	umiarkowana	wysoka	niska	umiarkowana

\*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

## 14.12. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 157. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusz za	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza																				
<b>Skala IPSS</b> (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> )	<p>Międzynarodowa skala punktowa objawów towarzyszących chorobom gruczołu krokowego. Skala IPSS składa się z siedmiu pytań o różne objawy, które można podzielić na objawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>fazy napełniania – ang. <i>irritative lub storage</i> do której zaliczane są 4 domeny: <ul style="list-style-type: none"> <li>Q1 - uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza,</li> <li>Q3 - mikcja przerywana,</li> <li>Q5 - słaby strumień moczu,</li> <li>Q6 - wyczekiwanie na mikcję,</li> </ul> </li> <li>fazy opróżniania ang. <i>obstructive lub voiding</i> do której zaliczane są 3 domeny: <ul style="list-style-type: none"> <li>Q2 - częstomocz,</li> <li>Q4 - parcia naglące,</li> <li>Q7 - nokturia.</li> </ul> </li> </ul> <p>Każda odpowiedź jest punktowana w skali od 0 do 5. Suma punktów świadczy o nasileniu dolegliwości. Wynik w zakresie 0-7 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów, w zakresie 8-19 umiarkowane nasilenie, a w zakresie 20-35 punktów – poważne nasilenie objawów. Skala IPSS zawiera również dodatkowe pytanie pozwalające ocenić wpływ LUTS na jakość życia za pomocą skali od 0 do 6 punktów (domena Q8).</p> <p><a href="http://www.urospec.com/uro/Forms/ipss.pdf">http://www.urospec.com/uro/Forms/ipss.pdf</a></p>																				
<b>Skala AUA-SI</b> (ang. <i>American Urological Association Symptom Index</i> )	<p>Indeks objawów Amerykańskiego Stowarzyszenia Urologicznego. Punktowa skala objawów opracowana przez <i>American Urological Association</i> (AUA), stosowana do ilościowej oceny nasilenia dolegliwości. Chorzy z niewielkimi dolegliwościami uzyskują zazwyczaj 0-7 punktów, z umiarkowanymi - 8-20 punktów, z ciężkimi - ponad 20 punktów. Skala służy do podejmowania decyzji o sposobie leczenia (łącznie z oceną jakości życia pacjenta), oraz do oceny wyników leczenia (istotna klinicznie jest poprawa wyniku o 3-4 pkt).</p> <table border="1" data-bbox="347 1032 1284 1547"> <thead> <tr> <th colspan="2">PUNKTOWA SKALA OBJAWÓW AUA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>1. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza po oddaniu moczu?</td> <td>0 1 2 3 4 5</td> </tr> <tr> <td>2. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan oddawać mocz ponownie w czasie krótszym niż 2 godziny po poprzedniej mikcji?</td> <td>0 1 2 3 4 5</td> </tr> <tr> <td>3. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca obserwował Pan przerywany strumień moczu?</td> <td>0 1 2 3 4 5</td> </tr> <tr> <td>4. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie nagłej konieczności oddania moczu?</td> <td>0 1 2 3 4 5</td> </tr> <tr> <td>5. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca oddawał Pan mocz słabym strumieniem?</td> <td>0 1 2 3 4 5</td> </tr> <tr> <td>6. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan się wysilać (przeć), by rozpocząć oddawanie moczu?</td> <td>0 1 2 3 4 5</td> </tr> <tr> <td>7. Ile razy (zazwyczaj) w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wstawać w ciągu nocy, by oddać mocz?</td> <td>0 1 2 3 4 5</td> </tr> <tr> <td><b>Suma siedmiu zaznaczonych liczb (punktacja w skali objawów AUA):</b></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><a href="http://www.mp.pl/medycynarodzinnna/skale/120808.lagodny-rozrost-gruczolu-krokowego-nasilenie-dolegliwosci-skala-aua-si">http://www.mp.pl/medycynarodzinnna/skale/120808.lagodny-rozrost-gruczolu-krokowego-nasilenie-dolegliwosci-skala-aua-si</a></p>	PUNKTOWA SKALA OBJAWÓW AUA			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	<b>Suma siedmiu zaznaczonych liczb (punktacja w skali objawów AUA):</b>	
PUNKTOWA SKALA OBJAWÓW AUA																					
	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																				
<b>Suma siedmiu zaznaczonych liczb (punktacja w skali objawów AUA):</b>																					
<b>Skala BII</b> (ang. <i>BPH Impact Index</i> )	<p>Skala BII pozwala ocenić wpływ objawów BPH na zdrowie pacjenta i jego funkcjonowanie. Zawiera 4 pytania dotyczące problemów dotyczących mikcji podczas ostatnich miesięcy: pytania dotyczą fizycznego dyskomfortu, obaw o swój stan zdrowia, stopnia uciążliwości objawów oraz jak dalece objawy choroby mają wpływ na wykonywanie codziennych czynności. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 13 punktów, wyższy wynik oznacza większe nasilenie dolegliwości.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536866">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536866</a></p>																				
<b>Skala OABSS</b> (ang. <i>Overactive Bladder Symptom Score</i> )	<p>Skala opracowana w Japonii w celu oceny objawów towarzyszących nadreaktywnemu pęcherzowi moczowemu. Zawiera 4 pytania dotyczące mikcji w trakcie dnia, w trakcie nocy, parć naglących na mocz oraz naglącego nietrzymania moczu. Wynik jest sumą punktów uzyskanych we wszystkich czterech pytaniach, a jego wartość mieści się w zakresie od 0 do 15 punktów, wyższy wynik oznacza większe nasilenie dolegliwości.</p> <p><a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429506007400">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429506007400</a></p>																				
<b>Wskaźnik oceny przeszkody podpęcherzowej</b> (ang. <i>bladder outlet obstruction</i> )	<p>Rekomendowany w diagnostyce starszych pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) sugerującymi przeszkodę podpęcherzową. Pozwala podzielić mężczyzn na 3 grupy z uwzględnieniem wyniku BOOI: pacjenci z przeszkodą podpęcherzową (wynik BOOI&gt;40), wynik niejednoznaczny (wynik BOOI w zakresie 20-40) i brak przeszkody podpęcherzowej (wynik BOOI&lt;20).</p> <p><a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1464-410x.1999.00121.x/epdf">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1464-410x.1999.00121.x/epdf</a></p>																				



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Nazwa skali/ kwestionariusz	Krótką charakterystykę skali/ kwestionariusza																								
<i>Index; BOOI)</i>																									
<b>Kwestionariusz IIEF (ang. International Index of Erectile Function)</b>	Międzynarodowy indeks nasilenia zaburzeń erekcji stosowany do oceny stopnia zaburzeń erekcji. Zawiera pytania dotyczące: funkcji erekcji, satysfakcji ze stosunku płciowego, funkcji orgazmu, popędu seksualnego, funkcji ogólnego zadowolenia. Wynik ogólny mieści się w zakresie od 2 do 75 punktów. Niższy wynik oznacza większe zaburzenia funkcji seksualnych.  <a href="http://ac.els-cdn.com/S0090429597002380/1-s2.0-S0090429597002380-main.pdf?_tid=779b564c-2d9d-11e7-b035-00000aacb35e&amp;acdnat=1493554179_b8a8e30528de0835564eb6f308a9cef3">http://ac.els-cdn.com/S0090429597002380/1-s2.0-S0090429597002380-main.pdf?_tid=779b564c-2d9d-11e7-b035-00000aacb35e&amp;acdnat=1493554179_b8a8e30528de0835564eb6f308a9cef3</a>																								
<b>Kwestionariusz MSHQ (ang. male sexual health questionnaire)</b>	Kwestionariusz do Oceny Zdrowia Seksualnego Mężczyzn. 25-pytaniowy kwestionariusz służący do oceny przez samoopis funkcjonowania i zadowolenia z życia seksualnego. Pytania oceniają erekcję, ejakulację oraz satysfakcję u mężczyzn. Kwestionariusz dostarcza szczegółowych informacji związanych z oceną ejakulacji, włączając w to opóźnioną ejakulację lub jej brak. Ocena ejakulacji jest szczególnie ważna w subpopulacji starszych mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i objawami LUTS.  <a href="https://www.researchgate.net/publication/8224767_Male_Sexual_Health_Questionnaire_MSHQ_Scale_development_and_psychometric_validation">https://www.researchgate.net/publication/8224767_Male_Sexual_Health_Questionnaire_MSHQ_Scale_development_and_psychometric_validation</a>																								
<b>ang. Charlson Comorbidity Index</b>	Skala służąca ocenie chorób współtowarzyszących. Obejmuje 19 schorzeń, stopień nasilenia każdego z nich oceniany jest w 6-punktowej skali. Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 37 punktów, wyższy wynik oznacza poważniejsze nasilenie chorób współtowarzyszących. Obecnie stosowany z modyfikacją Dartmouth-Manitoba.  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+new+method+of+classifying+prognostic+comorbidity+in+longi">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+new+method+of+classifying+prognostic+comorbidity+in+longi</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410092">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410092</a>																								
<b>ang. Thomson Medstat Disease Staging coding criteria</b>	Pozwala na ocenę nasilenia rozrostu gruczołu krokowego i wykorzystuje Międzynarodową Statystyczną Klasyfikację Chorób i Problemów Zdrowotnych (wersja 9) – ang. <i>International Classification of Diseases (ICD-9-CM)</i> .  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stadium</th> <th>Opis</th> <th>Kody ICD-9-CM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.1</td> <td><b>łagodny rozrost gruczołu krokowego</b></td> <td>222.2, 600.xx</td> </tr> <tr> <td>1.2</td> <td><b>z infekcją przewodu moczowego</b></td> <td>stadium 1.1 + 599.0</td> </tr> <tr> <td>2.1</td> <td><b>z przeszkodą podpęcherzową</b></td> <td>stadium 1.1 + 593.5, 596.0, 599.6</td> </tr> <tr> <td>2.1</td> <td><b>z wodonerczem</b></td> <td>stadium 1.1 + 591.xx</td> </tr> <tr> <td>3.1</td> <td><b>z niewydolnością nerek</b></td> <td>stadium 1.1 + 584.xx, 586.xx</td> </tr> <tr> <td>3.2</td> <td><b>z posocznicą</b></td> <td>stadium 1.1 + 038.xx</td> </tr> <tr> <td>3.3</td> <td><b>z wstrząsem</b></td> <td>stadium 1.1 + 785.50, 785.59</td> </tr> </tbody> </table> Disease Staging: Coded Criteria. 5th ed. Ann Arbor, Mich: Thomson Medstat; 2003.	Stadium	Opis	Kody ICD-9-CM	1.1	<b>łagodny rozrost gruczołu krokowego</b>	222.2, 600.xx	1.2	<b>z infekcją przewodu moczowego</b>	stadium 1.1 + 599.0	2.1	<b>z przeszkodą podpęcherzową</b>	stadium 1.1 + 593.5, 596.0, 599.6	2.1	<b>z wodonerczem</b>	stadium 1.1 + 591.xx	3.1	<b>z niewydolnością nerek</b>	stadium 1.1 + 584.xx, 586.xx	3.2	<b>z posocznicą</b>	stadium 1.1 + 038.xx	3.3	<b>z wstrząsem</b>	stadium 1.1 + 785.50, 785.59
Stadium	Opis	Kody ICD-9-CM																							
1.1	<b>łagodny rozrost gruczołu krokowego</b>	222.2, 600.xx																							
1.2	<b>z infekcją przewodu moczowego</b>	stadium 1.1 + 599.0																							
2.1	<b>z przeszkodą podpęcherzową</b>	stadium 1.1 + 593.5, 596.0, 599.6																							
2.1	<b>z wodonerczem</b>	stadium 1.1 + 591.xx																							
3.1	<b>z niewydolnością nerek</b>	stadium 1.1 + 584.xx, 586.xx																							
3.2	<b>z posocznicą</b>	stadium 1.1 + 038.xx																							
3.3	<b>z wstrząsem</b>	stadium 1.1 + 785.50, 785.59																							
<b>Kwestionariusz AMS (ang. Aging Male Symptom)</b>	Kwestionariusz do oceny objawów związanych ze starzeniem się mężczyzn, 17-pytaniowy kwestionariusz służący do oceny przez samoopis. Ocenia objawy psychologiczne, somatyczne, seksualne. Każda odpowiedź jest oceniana w skali od 1. punktu (brak objawów) do 5 punktów (bardzo poważne objawy). Łączny wynik pozwala na sklasyfikowanie objawów jako niewielkie lub ich brak (17-26 punktów); łagodne (27-36 punktów); umiarkowane (37-49 punktów); poważne (50-85 punktów).  Moore i wsp. 2004 [148]																								

## 14.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 158. Klasyfikacja doniesień naukowych \*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 2. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [122].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
<b>Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)</b>	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Kategoria	Opis	Komentarz
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 159. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [123].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
<b>Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy dane zbierane były prospektywnie?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	<b>0-8 punktów</b>

Tabela 160. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR\* [124], [125].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
<b>Czy założenia badania przyjęto „a priori”?</b> Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?</b> Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</b> Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i> ). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?</b> Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy

<p><b>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.</p>	<p>Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy</p>
<p><b>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.</p>	<p>Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy</p>
<p><b>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?</b> W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi<sup>2</sup> do oceny homogeniczności, I<sup>2</sup>). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.</p>	<p>Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy</p>
<p><b>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?</b> Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).</p>	<p>Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy</p>
<p><b>Czy podano informacje o konflikcie interesów?</b> Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.</p>	<p>Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy</p>
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-11 punktów</b>

\*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

**Tabela 161. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C) \*.**

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
<b>A</b>	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
<b>B</b>	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
<b>C</b>	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

\* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

**Tabela 162. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach\*.**

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
<b>Wysoka</b>	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
<b>Średnia</b>	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
<b>Niska</b>	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
<b>Bardzo niska</b>	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

\* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

**Tabela 163. Formularz ekstrakcji danych z badań.**

**Badacz: Joanna Kryst, Małgorzata Panek.**

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania według Jadad:
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
<b>Uczestnicy</b>		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania: Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
<b>Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)</b>		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
<b>Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)</b>		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
<b>Wyniki</b>		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

#### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy klinicznej:</b>	DUTASTERYD (ADADUT®) STOSOWANY W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO, A TAKŻE W CELU ZMNIJSZENIA RYZYKA OSTREGO ZATRZYMANIA MOCZU I KONIECZNOŚCI LECZENIA ZABIEGOWEGO U PACJENTÓW Z UMIARKOWANYMI I CIĘŻKIMI OBJAWAMI ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO
<b>Autorzy analizy klinicznej:</b>	
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	23-10-2017

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
<b>2. Analiza kliniczna</b>	
<b>2.1. Dane</b>	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.6 str. 20-21 oraz rozdz. 14.1. str. 104-106
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4. str. 18-19 i rozdz. 3 str. 26-27
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4. str. 18-19, rozdz. 14.13 str. 225-226

2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 107
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,</b></li> <li>• przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej,</li> <li>• kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,</li> <li>• <b>przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe,</b></li> <li>• <b>przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,</b></li> <li>• <b>wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA,</b></li> <li>• przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</li> </ul>	Tak, rozdz. 2.3. str. 17-18, rozdz. 14.1. str. 102-110
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 2.3. str. 17-18, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie stosowano
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</b></li> <li>• <b>użyte operatory logiki Boole'a,</b></li> <li>• <b>użyte filtry,</b></li> <li>• <b>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</b></li> <li>• <b>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</b></li> </ul>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Czy rozróznilo doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytucznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110, rozdz.

Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<i>poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	4.2. 27-29
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1. str. 102-110
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.12. str. 221-222
<b>2.1.4. Ocena jakości informacji</b>	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9-dyskusja str. 79-81
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.8. str. 209-212
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.9. str. 213-215
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.10. str. 216-217
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.11. str. 217-220
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych</b>	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 8.2. str. 77
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 6. str. 53-55 oraz 14.6. str. 150-198
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9-dyskusja str. 79-81
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 14.4. str. 113-144
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.4. str. 113-144
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 14.4. str. 113-144
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5. str. 30-52
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 14.4. str. 113-144
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8, str. 23-24 rozdz. 14.13. str 225-226
<b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str. 150-198

<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str. 150-198
<b>2.2.1. Synteza jakościowa</b>	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str. 150-198
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str. 150-198
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str. 150-198
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str. 150-198
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str. 150-198
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczebności próby dla każdej interwencji,</li> <li>• wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</li> <li>• parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</li> </ul>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str. 150-198
<b>2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)</b>	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy
<b>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</b>	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• metodę Buchera,</li> <li>• porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),</li> <li>• metodę Bayesa,</li> <li>• metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis),</li> <li>• metaregresję.</li> </ul>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody</i>	Nie dotyczy



Dutasteryd (Adadut®) stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<i>odpowiednie pogrubić:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naive comparison),</i></li> <li>• <i>porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</i></li> <li>• <i>porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</i></li> </ul>	
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Nie dotyczy
<b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52; 14.6. str. 150-198; rozdz. 7. str. 57-75 i rozdz. 14.7. str. 198-208
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52; 14.6. str. 150-198; rozdz. 7. str. 57-75 i rozdz. 14.7. str. 198-208
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52; 14.6. str. 150-198; rozdz. 7. str. 57-75 i rozdz. 14.7. str. 198-208
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7. str. 57-75
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7. str. 57-75
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie dotyczy, brak PSUR.
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Ocena dotyczy populacji analizowanej.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.4. Przedstawienie wyników</b>	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str. 150-198
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str. 150-198
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str. 150-198
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str.

<i>odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	150-198
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5 str. 30-52 i 14.6. str. 150-198
<b>2.5. Ograniczenia</b>	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10. str. 86-88
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10. str. 86-88
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10. str. 86-88
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10. str. 86-88
<b>2.6. Dyskusja</b>	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9. str. 77-85
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 9. str. 77-85
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9. str. 77-85
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9. str. 77-85
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9. str. 77-85
<b>2.7. Wnioski końcowe</b>	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11 str. 88-99
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11 str. 88-99
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11 str. 88-99
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11 str. 88-99
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11 str. 88-99