



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Adadut (dutasteryd)**

**we wskazaniu:**

leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego  
rozrostu gruczołu krokowego

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.2.2018

Data ukończenia: 29.03.2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Adamed Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Adamed Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>5-ARI</b>	Inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy
<b>ADRs</b>	Działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>ARA</b>	Antagoniści receptorów $\alpha$ 1-adrenergicznych
<b>AUA-SI</b>	American Urological Association Symptom Index
<b>AUR</b>	Ostre zatrzymanie moczu (ang. Acute urinary retention)
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BII</b>	BPH Impact Index
<b>BOOI</b>	Wskaźnik oceny przeszkody podpęcherzowej
<b>BPE</b>	Łagodny przerost prostaty (ang. Benign Prostatic Enlargement)
<b>BPH</b>	Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia)
<b>BPO</b>	Benign prostatic obstruction
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CEA</b>	Analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CEDAC</b>	Community Economic Development Assistance Corporation
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DDD</b>	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DGN</b>	Dolna granica normy
<b>DHT</b>	Dihydrotestosteron
<b>DUT</b>	Dutasteryd
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FDV</b>	Pierwsza chęć oddania moczu
<b>FIN</b>	Finasteryd
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss

<b>GGN</b>	Górna granica normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HR</b>	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IDC</b>	Mimowolne skurcze mięśnia wypieracza
<b>IIEF</b>	International Index of Erectile Function
<b>IPSS</b>	International Prostate Score System
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
<b>LH</b>	Hormon luteinizujący
<b>LUTS</b>	Objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms)
<b>LY</b>	Lata życia (ang. life years)
<b>MCC</b>	Maksymalna pojemność cystometryczna pęcherza moczowego
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OABSS</b>	Overactive Bladder Symptom Score
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PSA</b>	Swoisty antygen sterczowy (ang. prostate specific antygen)
<b>PSUR</b>	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTU</b>	Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>PVR</b>	Objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. post-voided residua)
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

<b>RB</b>	Korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TAM</b>	Tamsulozyna
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TRUS</b>	Ultrasonografia przezodbytnicza
<b>TURP</b>	Przecewkowa resekcja gruczołu krokowego (ang. transurethral resection of the prostate)
<b>TWOC</b>	Trial without catheter
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa
<b>VV</b>	Objętość oddawanego moczu (ang. voided volume)
<b>WDS</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	23
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	42
4.3.	Komentarz Agencji .....	44
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>46</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	54
5.4.	Komentarz Agencji .....	55
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>57</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	63
6.4.	Komentarz Agencji .....	65
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>67</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>68</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>69</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>71</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>72</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>75</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>76</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>77</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>80</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.01.2018  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1739.2017.3.MB  
PLR.4600.1738.2017.4.MB

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
    - Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 90 kaps., kod EAN: 5909991328702
    - Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 30 kaps., kod EAN: 5909991328696
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Adadut 90 kaps.:
  - Adadut 30 kaps.:
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK      X    NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Adamed Sp. z o.o.  
Pieńków 149  
05-152 Czosnów

---

Wnioskodawca

Adamed Sp. z o.o.  
Pieńków 149  
05-152 Czosnów

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.01.2018 r., znak PLR.4600.1739.2017.3.MB oraz PLR.4600.1738.2017.4.MB (data wpływu do AOTMiT 23.01.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 90 kaps., kod EAN: 5909991328702
- Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 30 kaps., kod EAN: 5909991328696

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.02.2018 r., znak OT.4330.2.2018.AR.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 01.03.2018 r. pismem z dnia 28.02.2018 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy opis znajduje się w rozdz. 12.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Adadut (dutasteryd) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, ██████████, ██████████, ██████████, Kraków, 2018 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Adadut (dutasteryd) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, ██████████, ██████████, ██████████, Kraków, 2018 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Adadut (dutasteryd) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, ██████████, ██████████, ██████████, Kraków, 2018 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Adadut (dutasteryd) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, ██████████, ██████████, ██████████, Kraków, 2018 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Adadut (dutasteryd) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, ██████████, ██████████, Kraków, 2018 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Adadut zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT, znak: OT.4330.2.2018.AR.2 z dnia 09.02.2018 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 90 kaps., kod EAN: 5909991328702</li> <li>Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 30 kaps., kod EAN: 5909991328696</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	G04CB02
<b>Substancja czynna</b>	dutasteryd
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego
<b>Dawkowanie</b>	Produkt leczniczy Adadut można stosować w monoterapii lub razem z tamsulozyną (0,4 mg), produktem leczniczym blokującym receptory $\alpha$ . Zalecana dawka produktu leczniczego Adadut (0,5 mg) to raz na dobę.
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Dutasteryd zmniejsza stężenie dihydrotestosteronu (DHT) w surowicy poprzez hamowanie obu typów izoenzymów (1 i 2) 5 $\alpha$ -reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu.

Źródło: ChPL Adadut

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	05.05.2017 r. <sup>1</sup> , URPLWMIpB
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia, BPH). Zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
<b>Status leku sierocego</b>	nd
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	nd

Źródło: ChPL Adadut

<sup>1</sup> Lek Adadut jest lekiem generycznym. Pierwszym lekiem zawierającym dutasteryd jest Avodart zarejestrowany 17.01.2003 r. (źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6758/smpc>, data dostępu: 29.03.2018 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Adadut nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Ocenie poddany był natomiast produkt leczniczy Duodart – preparat złożony zawierający dutasteryd i tamsulozynę. Zarówno Rekomendacja Prezesa, jak i Stanowisko Rady Przejrzystości były pozytywne.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 102/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.</b>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Duodart (dutasteryd + tamsulozyny chlorowoderek), kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30 kapsułek, kod EAN 5909990793464, we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u pacjentów z gruczołem krokowym o objętości powyżej 40 ml potwierdzonej badaniem USG; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe dotyczące skuteczności łącznego stosowania dutasterydu i tamsulosyny w porównaniu z terapią skojarzoną finasterydem z tamsulosyną są ograniczone, jednakże sugerują, że wnioskowana terapia w porównaniu z leczeniem finasteryd + tamsulozyna wiąże się z lepszą redukcją symptomów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i większym zadowoleniem pacjenta. Z uwagi na jedno kapsułkową postać preparatu, wnioskowane leczenie może także wpłynąć na wyższy compliance i lepsze wyniki leczenia.
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.</b>	Rada Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością, pod warunkiem wprowadzenia proponowanego instrumentu podziału ryzyka. <u>Uzasadnienie</u> Dane kliniczne dotyczące skuteczności łącznego stosowania dutasterydu i tamsulosyny w porównaniu z terapią skojarzoną finasterydem z tamsulosyną są ograniczone. Rada docenia jednak proponowany instrument podziału ryzyka, co sprawia, że stosowanie leku staje się efektywne kosztowo z punktu widzenia płatnika publicznego.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania**

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Adadut 90 kaps.: █████ zł Adadut 30 kaps.: █████ zł
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	30%
<b>Grupa limitowa</b>	istniejąca grupa limitowa „77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy”
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	brak

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

**Tabela 5. Wnioskowane wskazanie**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
---	---

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy
--	-------------

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Adadut jest węższe od wskazania rejestracyjnego, tj. obejmuje wyłącznie leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, podczas gdy wskazanie z ChPL Adadut zakłada stosowanie dutasterydu również w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Jednocześnie w zleceniu MZ otrzymanym przez Agencję widnieje zapis, iż lek Adadut miałby być finansowany we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Taka kategoria dostępności refundacyjnej oznacza, że *w przypadku wskazań refundacyjnych, dla których nie określono dokładnie żadnych ograniczeń m.in. w stosunku do populacji, stanu chorobowego czy wieku, takie wskazanie należy potraktować jako dotyczące całej populacji pacjentów, u której zdiagnozowano jednostkę chorobową, o której mowa we wskazaniu refundacyjnym*<sup>2</sup>. Biorąc pod uwagę, iż pozytywna decyzja refundacyjna prawdopodobnie obejmie także populację pacjentów z drugim wskazaniem, ze względu na jego ścisłe powiązanie z pierwszym ze wskazań zamieszczonych w ChPL, w niniejszym opracowaniu, w ramach AKL, AE oraz AWB, poza zaprezentowaniem wyników dotyczących wskazania ujętego w formularzu wniosku refundacyjnego, zdecydowano się przedstawić również w formie skróconej wyniki uwzględniające także drugie z zarejestrowanych wskazań, tj. zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Adadut będzie on dostępny w aptece na receptę w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, przy poziomie odpłatności 30%. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

#### Grupa limitowa

Lek Adadut kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej „77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – inhibitory 5-alfa reduktazy”, w ramach której finansowany jest obecnie finasteryd (wybrany jako komparator dla dutasterydu). Biorąc pod uwagę fakt, iż finasteryd i dutasteryd to inhibitory 5-alfa reduktazy oraz to, że obie substancje zarejestrowane są w leczeniu i kontroli łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, przyjęte przez wnioskodawcę założenie o kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej jest zgodne z zapisem art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętej grupy limitowej.

#### Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*, BPH) (N40 – rozrost gruczołu krokowego<sup>3</sup>) polega na przeroście elementów gruczołowych i zrębu strefy przejściowej. Rozrost strefy przejściowej powoduje powstanie płatów bocznych gruczolaka, natomiast rozrost strefy środkowej prowadzi do

<sup>2</sup> Na podstawie <http://www.rynekzdrowia.pl/Prawo/MZ-quot-wskazanie-okreslonym-stanem-klinicznym-quot-nie-odnosi-sie-do-ChPL,118870,2.html>, data dostępu: 22.03.2018 r.

<sup>3</sup> Kod ICD-10 N40 obejmuje gruczolakowiłkniakowaty przerost gruczołu krokowego, gruczolak (łagodny) gruczołu krokowego, powiększenie (łagodne) gruczołu krokowego, włókniakogruczolak gruczołu krokowego, włókniak gruczołu krokowego, **przerost (łagodny) gruczołu krokowego**, mięśniak gruczołu krokowego, przerost płata środkowego gruczołu krokowego, przeszkoda spowodowana powiększeniem gruczołu krokowego BNO (bliżej nieokreślone)

powstania płata środkowego gruczołka stercza. Strefa obwodowa i spoidło przednie są spychane wówczas na zewnątrz i stanowią torebkę chirurgiczną gruczołka stercza.

Źródło: AWA Urorec nr OT.4350.2.2016

### **Etiologia i patogeneza**

U prawie wszystkich mężczyzn w wieku powyżej 40 lat gruczoł krokowy powiększa się hiperplastycznie. Oprócz wieku, główną przyczyną BPH jest androgen – testosteron. Hormon ten jest wydzielany zarówno przez jądra, jak i przez gruczoły nadnerczowe i jest przekształcany przez enzym 5  $\alpha$ -reduktazę do postaci znacznie bardziej aktywnego dihydrotestosteronu, który jest odpowiedzialny za stymulowanie tkanki gruczołowej gruczołu krokowego do przerostu.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest wynikiem trzech różnych procesów patologicznych:

- powstania guzków gruczołowych,
- rozlanego powiększenia właściwej strefy przejściowej gruczołu,
- stopniowego powiększania się guzków gruczołowych.

Źródło: AWA Urorec nr OT.4350.2.2016, Ackermann 2009

### **Rozpoznanie choroby**

W diagnostyce objawów ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*, LUTS) związanych z BPH niezbędna jest przeprowadzona przez pacjenta subiektywna ocena stopnia nasilenia objawów. Obecnie rekomendowane są służące do tego kwestionariusze IPSS (ang. *International Prostate Score System*) oraz AUA-SI (ang. *American Urological Association Symptom Index*). Skale pozwalają lekarzom śledzić progresję niedrożności oraz dostosować ogólnie zalecane metody postępowania do indywidualnej sytuacji danego pacjenta. Wynik >10 pkt. uważa się zazwyczaj za nieprawidłowy.

W kolejnych etapach rozpoznania wykonuje się badanie *per rectum* gruczołu krokowego. W badaniu *per rectum* gruczoł krokowy jest zazwyczaj powiększony, wykazuje gumowatą konsystencję i często nie ma rowka pośrodkowego. Ręczne badanie gruczołu *per rectum* może być jednak mylące. Wyraźnie mały gruczoł krokowy podczas badania *per rectum* może powodować niedrożność. Jeżeli pęcherz jest rozdęty, gruczoł może być dostępny w badaniu palpacyjnym lub opukiwaniu podczas badania brzucha.

Zleca się również analizę moczu, analizę krwi pod kątem parametrów biochemicznych oraz wyznaczenie poziomu swoistego antygenu sterczowego (ang. *prostate specific antigen*, PSA) w celu wykluczenia raka prostaty. Inne pomocne w postawieniu diagnozy badania to ultrasonografia przez powłoki brzuszne lub przezodbytnicza z ewentualną biopsją gruczołu krokowego, badanie przepływu cewkowego i badanie urodynamiczne. Biopsja przezodbytnicza zalecana jest w przypadku, gdy stężenie PSA wynosi >4 ng/ml lub badanie *per rectum* wskazuje pewne nieprawidłowości. W celu oceny wielkości gruczołu krokowego, objętości moczu zalegającego po mikcji, różnicowania przykurczu szyi pęcherza, przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego oraz określenia miejsca biopsji wykonuje się USG transrektalne. USG oraz urografia dożylna pozwalają ujawnić przemieszczenie ku górze końcowego odcinka moczowodów oraz możliwy defekt u podstawy pęcherza, który związany jest z powiększeniem gruczołu. Cewnikowanie przezcewkowe, cytoscopia oraz USG po oddaniu moczu ułatwiają pomiar ilości zalegającego moczu. Cewnikowanie dodatkowo umożliwia wykonanie wstępnego drenażu w celu ustabilizowania funkcji nerek.

Źródło: Nickel 2010, Beers 2008, Juliao 2012, AWA Duodart nr AOTM-DS-4350-4/2013

### **Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania**

Najczęstszymi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są częstomocz dzienny i nocny, zwężenie strumienia moczu i wydłużenie czasu mikcji. Nierzadko występuje gwałtowne parcie na pęcherz. Niektórzy chorzy mają uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego. Do całkowitego zatrzymania moczu może dojść w każdym okresie choroby. U niektórych pacjentów może to być wyrazem stopniowego narastania przeszkody podpęcherzowej, u innych jest następstwem przetrzymania moczu w pęcherzu lub obrzęku gruczołu krokowego. Obrzęk może być spowodowany nadmiernym przekrwieniem lub zastojem krwi żyłnej, co zdarza się w przebiegu zapalenia gruczołu krokowego lub po wypiciu alkoholu. Przewlekłe zatrzymanie moczu, mające charakter stałego zalegania moczu w pęcherzu, może się stopniowo nasilać. Ostatecznie może doprowadzić do rozstrzeni pęcherza moczowego, ze stałym bezwiednym popuszczaniem moczu. Krwiomocz w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zdarza się stosunkowo rzadko.

Zespół objawów składający się na kliniczny obraz łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest efektem współistnienia trzech całkowicie odmiennych procesów patologicznych:

- powiększenia gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia, BPH),
- przeszkody podpęcherzowej, czyli wzmożonego napięcia mięśni gruczołaka, cewki moczowej oraz szyi pęcherza (ang. benign prostatic obstruction, BPO),
- dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms, LUTS), gdzie wyróżniamy:
  - objawy związane z napełnianiem pęcherza: częstomocz dzienny i nocny, uczucie gwałtownego parcia na pęcherz, okresowe trudności w powstrzymaniu mikcji (parcia naglące), ból lub pieczenie w trakcie oddawania moczu,
  - objawy związane z opróżnianiem pęcherza: trudności w rozpoczęciu mikcji, zwężenie strumienia moczu, wydłużenie czasu mikcji, przerywany strumień moczu, oddawanie moczu kroplami, uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego.

Efekt współistnienia tych procesów jest różny obraz dolegliwości występujący u pacjenta z BPH, np. u jednego chorego stwierdzamy duży gruczołak, oddawanie moczu bez dolegliwości oraz szeroki strumień podczas mikcji, a u kolejnego mały gruczołak, szeroki strumień moczu i bardzo nasilone dolegliwości dyzuryczne.

Objawy związane z opróżnianiem pęcherza moczowego spowodowane są powiększeniem się gruczołu krokowego oraz zwiększeniem napięcia mięśni gładkich szyi pęcherza moczowego, sterczowego odcinka cewki, gruczołu krokowego oraz jego torebki w wyniku pobudzenia receptorów  $\alpha 1$ -adrenergicznych.

Przerost warstwy mięśniowej pęcherza moczowego może być przyczyną uciśnięcia śródściennych odcinków moczowodów. Odpływ moczu z górnych dróg moczowych staje się utrudniony i dochodzi do poszerzenia moczowodów oraz układów kielichowo-miedniczkowych nerek, a także ścieńczenia miąższu nerkowego. Zastój moczu w pęcherzu i górnych drogach moczowych sprzyja zakażeniu układu moczowego oraz powstaniu kamicy pęcherza moczowego. Oba te czynniki mogą być powodem kamicy nerkowej, a w końcowej fazie nawet niewydolności nerek. Rozwój niekorzystnych następstw BPH jest powolny. Czasem choroba przebiega bez wyraźnych dolegliwości i jest rozpoznawana dopiero wówczas, gdy zmiany w układzie moczowym są znacznie zaawansowane.

Źródło: Kryst 2008, AWA Urorec nr OT.4350.2.2016

### **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Częstość występowania łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest duża i dotyczy właściwie wszystkich starzejących się mężczyzn. Szacuje się, że u ok. 50% mężczyzn w wieku do 60 lat i 90% mężczyzn w wieku do 85 lat występuje, z histopatologicznego punktu widzenia, BPH. Nasilenie dolegliwości związanych z oddawaniem moczu zwiększa się wraz z wiekiem. Uciążliwe LUTS, o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, występują u około połowy mężczyzn, u których stwierdza się zmiany histologiczne o typie BPH.

Niektórzy starsi mężczyźni obawiają się przede wszystkim możliwości raka gruczołu krokowego. Inne ważne zagadnienia w przypadku mężczyzn w starszym wieku to ogólna sprawność pacjenta warunkująca kwalifikację do operacji oraz jakość życia.

Źródło: Szopiński 2012, Szczeklik 2015, raport nr OT.434.29.2017, Ackermann 2009

### **Aktualne postępowanie medyczne**

Leczenie jest zazwyczaj wskazane w przypadku występowania objawów umiarkowanych lub ciężkich (AUA-SI  $\geq 8$ ) lub jeżeli pacjent jest zaniepokojony objawami. Celem leczenia jest zwalczanie głównych objawów występujących u pacjenta, a nie zmniejszenie wielkości gruczołu krokowego. Istnieją trzy główne możliwe sposoby postępowania: czujne wyczekiwanie, farmakoterapia, leczenie chirurgiczne.

U co najmniej 40% pacjentów z BPH nie stwierdza się progresji objawów w długim okresie czasu bez żadnej interwencji. Pomimo iż żadna zmiana stylu życia nie wywiera wyraźnego wpływu na naturalny przebieg choroby, uzasadnione jest, aby zasugerować pacjentowi zmniejszenie podaży płynów oraz alkoholu, kofeiny czy spożycia ostrych potraw, szczególnie jeśli dominują objawy wynikające z podrażnienia pęcherza moczowego. Nawyk regularnego oddawania moczu co 1-2 godziny może również zmniejszyć potrzebę dalszych interwencji. Na ogół w przypadku pacjentów z łagodnymi objawami (AUA-SI 0 do 7) oraz u osób, u których choroba nie wpływa niekorzystnie na jakość życia, postawa czujnego wyczekiwania jest wskazana, ponieważ leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne niesie za sobą większe ryzyko aniżeli korzyści.

U mężczyzn z BPH z objawami zwężenia stosowane są trzy główne klasy leków, które wykazują korzystne działanie:  $\alpha$ -bloker, inhibitory 5  $\alpha$ -reduktazy, wyciąg z palmy karłowatej. Leki są na ogół dobrze tolerowane i jeśli nie są skuteczne, należy rozważyć leczenie chirurgiczne.

Leki z grupy  $\alpha$ -blokerów prowadzą do szybkiej relaksacji zwieracza i ustąpienia objawów spowodowanych zwężeniem, często w ciągu kilku godzin po podaniu pierwszej dawki. Tamsulozyna charakteryzuje się selektywnym działaniem farmakologicznym, ponieważ blokuje swoiście receptory  $\alpha_{1a}$ -adrenergiczne, które są swoiste dla szyi pęcherza moczowego i dla gruczołu krokowego. Wybiórczość działania tamsulozyny powoduje, iż jest to zdecydowanie preferowany  $\alpha$ -bloker z tego powodu, iż nie wywołuje niedociśnienia, a jego skuteczność jest równa skuteczności nieselektywnych  $\alpha$ -blokerów. Alfuzosyna jest bardzo wolno uwalniana i w związku z tym wywołuje znacznie słabszy efekt pierwszej dawki, polegający na niedociśnieniu.

Inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy hamują przekształcanie testosteronu w aktywną postać tego hormonu, DHT. Dostępne są aktualnie dwa środki z tej grupy – finasteryd i dutasteryd. Związki te wywołują silną depriację androgenową, która powoduje regresję nabłonka gruczołu krokowego i w 20-30% zmniejszenie objętości gruczołu krokowego. Działają one znacznie wolniej aniżeli  $\alpha$ -bloker i poprzez inne mechanizmy. Należy zalecać pacjentom stosowanie tych leków przez co najmniej 6 miesięcy przed wyciągnięciem wniosków o ich skuteczności.

Stosowanie palmy karłowatej jest mniej skuteczne niż stosowanie  $\alpha$ -blokerów oraz inhibitorów 5  $\alpha$ -reduktazy, ale środek ten jest bezpieczny i stanowi opcję u pacjentów z objawami o łagodnym nasileniu.

Leczenie chirurgiczne wskazane jest u mężczyzn z niewydolnością nerek i obustronnym wodonerczem spowodowanym BPH, nawracającymi zakażeniami dróg moczowych, nawracającym krwimoczem znacznego stopnia, kamicią pęcherza moczowego i oporną na leczenie retencją moczu.

Źródło: Ackermann 2009

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ (pismo z dn. 7 marca 2017 r., znak: DGL.036.11.2018 201813695.MB) w latach: 2015, 2016 i 2017 odnotowano odpowiednio 1 039 983, 1 064 203, 968 848 pacjentów w wieku powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10 N40 (rozrost gruczołu krokowego), w tym odpowiednio 307 257, 319 938, 293 581 pacjentów w wieku powyżej 75 r.ż. Należy przy tym podkreślić, że kod ICD-10 N40 opisuje populację szerszą niż wnioskowana (szczegóły przypis 2 w rozdz. 3.2.), w związku z czym na bazie danych NFZ nie jest możliwe wyodrębnienie jedynie pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Z przedstawionej opinii eksperta klinicznego wynika, że populacja docelowa nie powinna przekroczyć 30 tys. pacjentów rocznie.

W kontekście otrzymanych danych z NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że łączna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w liczbie ok. 39 tys. i 62 tys. pacjentów rocznie w kolejnych latach wydaje się być oszacowaniem wiarygodnym. Należy jednak podkreślić, iż oszacowana przez wnioskodawcę liczba pacjentów z BPH w populacji docelowej jest nieco wyższa niż oszacowania eksperta oraz niższa niż wskazywałyby na to dane NFZ dotyczące liczby pacjentów stosujących obecnie finasteryd.

**Tabela 6 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych**

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej				
NFZ	Pacjenci wg rozpoznania ICD-10: N40 - Rozrost gruczołu krokowego	2015	2016	2017 (dane mogą być niepełne)
	Liczba pacjentów >18 roku życia	1 039 983	1 064 203	968 848
	Liczba pacjentów > 75 roku życia	307 257	319 938	293 581
	Liczba pacjentów >18 roku życia, u których zrefundowano produkt leczniczy dutasterydum	105	58	93
	Liczba pacjentów >75 roku życia, u których zrefundowano produkt leczniczy dutasterydum	97	54	90
	Liczba pacjentów >18 roku życia, u których zrefundowano produkt leczniczy finasterydum	480 135	497 045	517 117

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej				
	Liczba pacjentów >75 roku życia, u których zrefundowano produkt leczniczy finasterydum	213 096	224 265	233 548
<b>Dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii				
Obecna liczba chorych w Polsce	Min. 100 tys.			
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Min. 20 tys.			
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	25-30%			

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov));
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com>);
- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:
  - <http://www.pturol.org.pl/>
  - <https://uroweb.org/>
  - <http://www.auanet.org/guidelines>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 9-12.02.2018 r. Wykorzystano słowa kluczowe: Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, łagodny przerost gruczołu krokowego, łagodny przerost stercza.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 wytycznych, dotyczących postępowania terapeutycznego w łagodnym przerście gruczołu krokowego (BPH) lub w powiązonym z BPH leczeniu dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych (lower urinary tract symptoms – LUTS) u mężczyzn (wg wytycznych BPH jest jedną z najczęstszych przyczyn LUTS).

Większość odnalezionych wytycznych rekomenduje stosowanie dutasterydu na równi z finasterydem, uznając je za leki o podobnej skuteczności i zbliżonym profilu bezpieczeństwa. Jedynie japońskie wytyczne z 2016 r. preferują stosowanie dutasterydu. Francuska rekomendacja Prescrire 2004 wskazuje, że lepszym rozwiązaniem jest użycie finasterydu, jednakże należy zwrócić uwagę, że jako główny powód podano więcej doświadczenia w stosowaniu finasterydu, co po 14 latach od wydania rekomendacji wydaje się już tracić na znaczeniu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<p><b>PTU 2011 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Leki stosowane w farmakoterapii BPH i LUTS</b></p> <p>Liczne badania podstawowe i kontrolowane doświadczenia kliniczne pozwoliły zgromadzić rozległą wiedzę na temat dwóch podstawowych grup leków stosowanych w leczeniu BPH: inhibitorów 5 <math>\alpha</math>-reduktazy (5ARI) i antagonistów receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych (ARA). Ostatnio coraz większego znaczenia w szeroko pojętym obszarze LUT związanych z BPH nabiera grupa leków antycholinergicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy (5-Alfa Reductase Inhibitors - 5ARI)</u></li> </ul> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo dwóch głównych leków z tej grupy: finasterydu i <b>dutasterydu</b> zostały potwierdzone w licznych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz wieloletnią praktyką kliniczną. (...)</p> <p>Pojawiają się ostatnio retrospektywne prace oparte na obserwacji wielu tysięcy chorych z amerykańskich rejestrów medycznych (databases), porównujące oba leki, sugerujące większą skuteczność dutasterydu. Po rocznym stosowaniu każdego z nich ostre zatrzymanie moczu w grupie leczonej dutasterydem i finasterydem stwierdzono odpowiednio u 5,3% i 8,3% chorych, a konieczność leczenia zabiegowego u 1,4% chorych i 3,4% chorych w jednej pracy [Issa 2007] oraz 12% i 14,7% w drugiej [Fenter 2008]. Trzeba jednak wyraźnie podkreślić, że nigdy te dwa leki nie były porównywane ze sobą bezpośrednio w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dlatego jak na razie uważa się, że są to leki o podobnej skuteczności i zbliżonym profilu bezpieczeństwa [Nickel 2004]. Korzystne efekty kuracji obserwuje się zazwyczaj dopiero po 3-6 miesiącach. Oba leki powodują obniżenie objętości stercza o 15-25%, zmniejszając ryzyko ostrego zatrzymania moczu i konieczność leczenia zabiegowego, zwłaszcza w przypadku stercza o większej objętości, obniżają LUTS o 15-30% (po 2-4 latach leczenia) i zwiększają Qmax o 1,5-2,0 ml. (...)</p> <p>Stosując 5ARI, musimy pamiętać, iż obniżają one stężenie PSA o 2x po 2 latach, 2,3x po 2-7 latach i 2,5 x po 7 latach stosowania, co jest bardzo istotne jeżeli chodzi o wczesną diagnostykę raka stercza. (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Antagoniści receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych (ARA)</u></li> </ul> <p>Skuteczność leków z tej grupy w przeciwdziałaniu dokuczliwości LUTS oraz poprawie Qmax została udowodniona w licznych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, z których część dotyczyła ponad 5-letnich okresów obserwacji. Działanie ARA jest znacznie szybsze niż 5ARI, nie zależy od objętości stercza ani wieku chorego, a korzystny efekt odczuwalny jest już po kilku godzinach. Są one także skuteczne w przywracaniu prawidłowych mikcji po ostrym zatrzymaniu moczu (trial without catheter - TWOC). Według licznych metaanaliz skuteczność wszystkich <math>\alpha</math>-blokerów jest bardzo zbliżona, a bezpieczeństwo ich stosowania wysokie (za najbardziej bezpieczne uważa się tamsulozynę, alfuzosynę i nowy lek z tej grupy - silodosinę [Chapple 2010]). (...) Charakteryzują się odmiennym profilem niepożądanych objawów ubocznych: większym odsetkiem hipotensji ortostatycznej i zawrotów głowy dla terazosyny i doksazosyny (głównie dla form non slow-release) i większym odsetkiem braku wytrysków dla tamsulozyny i silodosyny. Ich skuteczność w poprawianiu LUTS jest długotrwała (utrzymuje się w ponad 4-letnich badaniach), lecz ich stosowanie nie zapobiega wzrostowi objętości stercza, a przez to epizodom ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia chirurgicznego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Leki antycholinergiczne (antymuskarynowe)</u></li> </ul> <p>Uzasadnieniem ich stosowania jest fakt, że mięsień wypieracz pęcherza jest częściowo poddany kontroli układu parasympatycznego i cholinergicznego. (...) Obecnie dysponujemy już wynikami dobrze zaplanowanych badań klinicznych co do zastosowania leków antycholinergicznych nowszych generacji u mężczyzn w starszym wieku z objawami ze strony dolnych dróg moczowych. Na ogół leki te były stosowane po leczeniu <math>\alpha</math>-blokerami, jeśli nie przyniosło ono poprawy, rzadziej w monoterapii. Tolterodyna o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo istotnie zmniejszała zarówno nasilenie częstomoczu, jak i nokturii [Kaplan 2006, Roehrborn 2006]. Obserwowano również zmniejszenie nasilenia parć naglających i nietrzymania moczu z parcia, a liczba incydentów ostrego zatrzymania moczu nie odbiegała od tej notowanej w populacji ogólnej [Abrams 2006].</p> <p>Podobne wyniki obserwowano dla monoterapii solifenacyną [Masumori 2010]. (...)</p> <p>Brak jest jednak długotrwałych badań dotyczących skuteczności leków antymuskarynowych u chorych z LUTS, dlatego muszą być one stosowane z rozwagą przy częstym monitorowaniu IPSS i zalegania moczu po mikcji.</p> <p><u>Leczenie skojarzone 5ARI + ARA - podsumowanie</u></p> <p>Długotrwałe leczenie skojarzone wydaje się rozsądną strategią mającą na celu zapobiec progresji BPH. Nie jest zalecane, aby okres terapii był krótszy niż 1 rok. Skuteczność leczenia skojarzonego, wyrażająca się w liczbie chorych, których trzeba leczyć, aby zapobiec jednemu epizodowi progresji, jest tym wyższa, im wyższe jest stężenie wyjściowe PSA i objętość stercza.</p> <p>Mimo wyższych kosztów leczenia, niski odsetek objawów ubocznych wydaje się uzasadniać długotrwałą terapię skojarzoną dla zapewnienia jak najlepszych efektów leczenia. W przypadku dużych sterczy zmniejszona dzięki 5ARI objętość stercza pozwala na długotrwałą skuteczność ARA w poprawie LUTS.</p> <p>Współczynnik efektywności w stosunku do poniesionych kosztów (cost effectiveness) zwiększa się z podwyższonym stężeniem PSA, jest mniejszy w porównaniu z TURP, ale porównywalny z zabiegami minimalnie inwazyjnymi [Boyle 2000].</p> <p>Wielu mężczyzn pragnie uniknąć leczenia zabiegowego. Leczenie skojarzone zapewnia im znacznie większą szansę na uniknięcie ostrego zatrzymania moczu w porównaniu z każdą z monoterapii, a w szczególności z ARA.</p> <p>Leczenie dutasterydem i tamsulozyną, jak udowodniło badanie CombAT, jest pierwszym w historii, w którym przewaga leczenia skojarzonego nad każdą z monoterapii ujawnia się już przed końcem pierwszego roku leczenia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Leczenie skojarzone 5ARI + ARA jest jedyną kombinacją leków, która udowodniła swą skuteczność w zapobieganiu progresji BPH/ LUTS w długotrwałych obserwacjach.</i></p> <p><u>Leki antycholinergiczne + ARA</u></p> <p>(...) Wyniki badań nad terapią skojarzoną lekami antycholinergicznymi i ARA są obiecujące, chociaż brak jest długotrwałych (wieloletnich) badań dotyczących skuteczności leczenia skojarzonego leków antymuskarynowych z ARA, u chorych z BPH i LUTS, takich jakie mamy w przypadku leczenia skojarzonego 5ARI +ARA (badanie MTOPS i CombAT).</p> <p><i>Brak jak na razie tabletek łączonych leków z obu grup, ale trwają badania nad ich powstaniem.</i></p> <p><i>Nie ma jak na razie żadnego doświadczenia w łączeniu leków antycholinergicznymi z 5ARI i/lub PDE5, które udowodniłyby zasadność takiej kombinacji, niemniej jednak z teoretycznego punktu widzenia taka terapia skojarzona jest możliwa [Sarma 2005].</i></p> <p><i>c. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) + ARA</i></p> <p><i>Tylko trzy doświadczenia kliniczne badały skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego PDE5 (sildenafil lub tadalafil) i ARA (alfuzosyna lub tamsulozyna) u chorych z BPH i LUTS. Przeprowadzone były na małych grupach chorych przez okres 6-12 tygodni. Leczenie skojarzone poprawiało IPSS, Qmax i objętość zalegającego moczu po mikcji lepiej niż każda z monoterapii [Jacobsen 1997], ale różnica ta była znacząca statystycznie tylko w jednym z nich [Issa 2007].</i></p> <p>(...)</p> <p>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów naukowych.</p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<p><b>EAU 2016 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> informacje o konflikcie interesów dostępne na stronie <a href="http://uroweb.org/guidelines/">http://uroweb.org/guidelines/</a></p>	<p>Wytyczne leczenia farmakologicznego dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms – LUTS) u mężczyzn.</p> <p>U mężczyzn z objawami łagodnymi do umiarkowanych, u których dolegliwości są niezbyt uciążliwe, należy zastosować wyczekiwanie z bacznością obserwacją (ang. watchful waiting) (1b, A).</p> <p>Mężczyznom z LUTS należy zaproponować zmianę stylu życia przed rozpoczęciem farmakoterapii lub równolegle z nią (1b, A).</p> <p>U mężczyzn odczuwających LUTS o nasileniu umiarkowanym lub znacznym należy zastosować antagonistów receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych (<math>\alpha</math>-blokery) (1a, A).</p> <p>U mężczyzn odczuwających LUTS o nasileniu umiarkowanym lub znacznym i mających powiększoną prostatę (&gt;40ml) zaleca się inhibitory 5-<math>\alpha</math>-reduktazy (1b, A).</p> <p>Inhibitory 5-<math>\alpha</math>-reduktazy mogą przeciwdziałać postępowi choroby w odniesieniu do ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia operacyjnego (1b, A).</p> <p>Wytyczne wymieniają dwa 5-ARI stosowane w praktyce klinicznej: <b>dutasteryd</b> i finasteryd.</p> <p>Antagoniści receptora muskarynowego mogą być zastosowani u mężczyzn odczuwających LUTS o nasileniu umiarkowanym lub znacznym, u których dominują objawy zalegania moczu w pęcherzu (1b, B).</p> <p>Zalecana jest ostrożność u mężczyzn, u których objętość resztkowego moczu zalegającego po mikcji (ang. post void residual volume) wynosi powyżej 150 ml (4, C).</p> <p>Inhibitory PDE5 mogą być zastosowane u mężczyzn odczuwających LUTS o nasileniu umiarkowanym lub znacznym z zaburzeniami erekcji lub bez zaburzeń erekcji (1a, A).</p> <p>Agoniści beta-3 mogą być zastosowani u mężczyzn odczuwających LUTS o nasileniu umiarkowanym lub znacznym, u których przeważają objawy zalegania moczu w pęcherzu (1b, B).</p> <p>U mężczyzn odczuwających LUTS o nasileniu umiarkowanym lub znacznym z ryzykiem progresji choroby (np. objętość stercza &gt; 40 ml) należy zastosować terapię skojarzoną <math>\alpha</math>-blokerem i inhibitorem 5-<math>\alpha</math>-reduktazy (1b, A).</p> <p>W wytycznych wymieniono terapię skojarzoną finasterydem z alfuzosyną, terazosyną lub doksazosyną oraz <b>dutasterydem z tamsulozyną</b>.</p> <p>Terapię skojarzoną <math>\alpha</math>-blokerem i antagonistą receptora muskarynowego należy zastosować u mężczyzn odczuwających LUTS o nasileniu umiarkowanym lub znacznym, jeśli monoterapia dowolnym lekiem nie była wystarczająca dla uwolnienia od objawów zalegania moczu w pęcherzu (1b, B).</p> <p>Przy stosowaniu terapii skojarzonej zalecana jest ostrożność u mężczyzn, u których objętość resztkowego moczu zalegającego po mikcji (ang. post void residual volume) wynosi powyżej 150 ml (2b, B).</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (<a href="https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/">https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/</a>).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Japonia 2016</b></p> <p>Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wg algorytmu przeznaczonego dla lekarzy urologów dotyczącego mężczyzn od 50 r.ż. z LUTS, leczenie należy rozpocząć od dokonania oceny, jaka może być przyczyną wystąpienia LUTS. Po potwierdzeniu, że istnieją medyczne przesłanki do podjęcia leczenia BPH należy rozpocząć leczenie zachowawcze lub modyfikację stylu życia lub/i farmakoterapię z zastosowaniem alfa-blokerów lub inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5i). Można rozważyć interwencję chirurgiczną.</p> <p>W przypadku powiększenia objętości stercza (<math>\geq 30</math> mL) wskazane są inhibitory 5-alfa-reduktazy. Leki antycholinergiczne i agoniści beta-3 są wskazane przy uporczywych objawach OAB.</p> <p>Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku braku kontroli objawów wynikającej z BOO i/lub powikłań związanych z BPH.</p> <p>Terapia skojarzona alfa1-blokerami i inhibitorami 5-alfa-reduktazy wskazana jest w przypadku BPH z powiększeniem objętości stercza <math>&gt;30</math> ml (Roehrborn 2010, Roehrborn 2015, Chung 2012, Hashimoto 2016) (poziom dowodów naukowych 1, siła rekomendacji: A). Wyższość terapii skojarzonej względem monoterapii inhibitorami 5-alfa-reduktazy może być niepewna w przypadku BPH z powiększeniem objętości stercza <math>&gt;60</math> ml (Roehrborn 2014).</p> <p>BPH bez uciążliwych objawów lub powikłań może nie wymagać leczenia tak długo jak podjęto odpowiednie działania następcze (poziom 4).</p> <p>Streszczenie rekomendowanych opcji terapeutycznych z uwzględnieniem siły rekomendacji:</p> <p><u>Wyczekiwanie z baczna obserwacją i leczenie zachowawcze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyczekiwanie z baczna obserwacją chorego (ang. watchful waiting) – siła rekomendacji B</li> <li>• Modyfikacja stylu życia – siła rekomendacji A, B, C1</li> <li>• Ćwiczenia dna miednicy, trening pęcherza – siła rekomendacji A, B</li> <li>• Stymulacja magnetyczna lub elektryczna – brak zaleceń (ang. reserved - no recommendation made)</li> </ul> <p><u>Leczenie farmakologiczne w przypadku BPH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alfa-blokery: <ul style="list-style-type: none"> <li>tamsulozyna, naftopidil, silodosina, terazosyna, urapidil – siła rekomendacji A</li> <li>prazosyna – siła rekomendacji C1</li> </ul> </li> <li>• PDE5i: <ul style="list-style-type: none"> <li>tadalafil – siła rekomendacji A</li> <li>sildenafil, vardenafil – brak zaleceń (ang. reserved - no recommendation made)</li> </ul> </li> <li>• Inhibitory 5-alfa-reduktazy <ul style="list-style-type: none"> <li><b>dutasteryd</b> – siła rekomendacji A</li> <li>finasteryd - brak zaleceń (ang. reserved - no recommendation made)</li> </ul> </li> <li>• antyandrogeny (chlormadinon, allylestrenol) – siła rekomendacji C1</li> <li>• pozostałe: Eiprostat, Cernilton, Paraprost, zioła medycyny chińskiej (Hachimi-jio-gan, Gosha-jinki-gan) – siła rekomendacji C1</li> </ul> <p><u>Farmakoterapia skojarzona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alfa-blokery i leki antycholinergiczne – siła rekomendacji A</li> <li>Alfa-blokery i agoniści beta-3 – siła rekomendacji C1</li> <li>Alfa-blokery i inhibitory 5-alfa-reduktazy – siła rekomendacji A</li> <li>PDE5i i inhibitory 5-alfa-reduktazy - brak zaleceń (ang. reserved - no recommendation made)</li> <li>inhibitory 5-alfa-reduktazy i leki antycholinergiczne lub agoniści beta-3 - siła rekomendacji C1</li> </ul> <p>Siła rekomendacji: A – silnie rekomendowane; B – rekomendowane; C – niemożność wydania jednoznacznej rekomendacji; C1 – do rozważenia; C2 – nierekomendowane; D – nie należy stosować; brak zaleceń (ang. reserved - no recommendation made).</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1 – dowody pochodzące z licznych badań RCT; 2 – dowody pochodzące z pojedynczego badania RCT lub badań RCT o niskiej jakości; 3 – dowody pochodzące z badań nRCT; 4 – dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub opisów serii przypadków; 5 – dowody pochodzące z opisów przypadków lub opinii eksperckich.</p>
<p><b>NICE 2010, aktualizacja 2015 (Wielka Brytania)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych (lower urinary tract symptoms – LUTS) u mężczyzn. Jako jeden z najczęstszych powodów LUTS wskazano łagodny przerost gruczołu krokowego.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> Cześć autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów, informacje o konflikcie zawarto w Załączniku B: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg97/evidence/appendices-pdf-245363871">https://www.nice.org.uk/guidance/cg97/evidence/appendices-pdf-245363871</a></p>	<p>Leczenie farmakologiczne powinno być stosowane jedynie u mężczyzn z <i>bothersome</i> LUTS w przypadku, gdy leczenie zachowawcze było nieskuteczne lub nieodpowiednie.</p> <p>Przy wyborze terapii farmakologicznej LUTS należy brać pod uwagę choroby współwystępujące i aktualnie przyjmowane leki.</p> <p>U mężczyzn odczuwających LUTS o nasileniu umiarkowanym lub znacznym należy zastosować alfa-blokery (alfuzosynę, doksazosynę, tamsulozynę lub terazosynę).</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów pęcherza nadreaktywnego (OAB) należy zastosować leczenie antycholinergiczne.</p> <p>Inhibitory 5-alfa-reduktazy stosuje się u mężczyzn z LUTS z przerostem stercza powyżej 30 g i poziomem PSA powyżej 1,4 ng/ml i którzy są uważani za będący w wysokim ryzyku progresji (starsi mężczyźni).</p> <p>Terapię skojarzoną alfa-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy rekomenduje się u mężczyzn z dokuczliwymi objawami odczuwających LUTS o nasileniu umiarkowanym lub znacznym z przerostem stercza powyżej 30 g i poziomem PSA powyżej 1,4 ng/ml.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie leków antycholinergicznym jak również alfa-blokerów u pacjentów, u których występują w dalszym ciągu objawy zalegania moczu w pęcherzu po leczeniu samym alfa-blokerem.</p> <p>Należy rozważyć stosowanie diuretyków pętlowych u mężczyzn z wielomoczem nocnym (nokturią).</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie doustnej desmopresyny u mężczyzn z nokturią w przypadku, gdy wykluczono inne medyczne przyczyny i pacjent nie odniósł korzyści z dotychczasowego leczenia. Trzy dni po rozpoczęciu leczenia dokonuje się pomiaru poziomu sodu, w przypadku jego obniżenia poniżej wartości prawidłowych, należy zaprzestać stosowania desmopresyny.</p> <p>Nie należy stosować inhibitorów 5-fosfodiesterazy wyłącznie w celu leczenia LUTS u mężczyzn poza randomizowanymi próbami klinicznymi.</p> <p>Siła rekomendacji: sformułowanie użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych wskazuje na pewność, z jaką wydawane jest zalecenie (siła zalecenia).</p>
<p><b>AUA 2010, potwierdzone 2014 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Cześć autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w BPH:</p> <p>Standard postępowania: Pacjentom z objawami umiarkowanymi do ciężkich (punktacja w skali AUA-SI <math>\geq 8</math>) na tyle dokuczliwymi, że rozważają oni terapię medyczną, należy przedstawić ryzyko i korzyści dostępnych opcji terapeutycznych dla LUTS wtórnego do BPH (konsensus panelu ekspertów).</p> <p>Dostępne są następujące opcje farmakoterapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alfa-blokery: alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna, silodosina,</li> <li>- inhibitory 5-alfa-reduktazy: <b>dutasteryd</b>, finasteryd,</li> <li>- terapia skojarzona: alfa-blokery w skojarzeniu z 5-ARI, alfa-blokery w skojarzeniu z lekami antycholinergicznymi</li> <li>- leki antycholinergiczne.</li> </ul> <p>Opcja postępowania: Skojarzenie alfa-blokera i 5-ARI jest terapią właściwą i skuteczną w przypadku pacjentów z LUTS związanym z udowodnionym powiększeniem gruczołu krokowego ocenionego w oparciu o pomiar objętości, poziom PSA oraz powiększenie DRE.</p> <p>Opcja postępowania: 5-ARI mogą być zastosowane w celu zapobiegania progresji LUTS wtórnego do BPH i redukcji ryzyka zatrzymania moczu i zmniejszenia ryzyka przyszłych zabiegów chirurgicznych (zalecenie powstałe w oparciu o przegląd dowodów i konsensus panelu ekspertów).</p> <p>Rekomendacja: 5-ARI nie powinny być stosowane u mężczyzn z LUTS wtórnym do BPH bez powiększenia prostaty (zalecenie powstałe w oparciu o przegląd dowodów i konsensus panelu ekspertów).</p> <p>Opcja postępowania: 5-ARI są terapią właściwą i skuteczną w przypadku pacjentów z LUTS związanym z udowodnionym powiększeniem gruczołu krokowego (zalecenie powstałe w oparciu o przegląd dowodów i konsensus panelu ekspertów).</p> <p>Siła zaleceń: standard postępowania: wyniki zdrowotne i opcje alternatywne dostatecznie dobrze poznane, aby móc podjąć decyzję, przy równoczesnej jednomyślności co do preferowanej interwencji; rekomendacja: wyniki zdrowotne i opcje alternatywne dostatecznie dobrze poznane, aby móc podjąć decyzję, przy równoczesnej zgodzie większości ekspertów (ale nie jednomyślności) co do preferowanej interwencji; opcja postępowania: wyniki zdrowotne i interwencje nie są wystarczająco dobrze poznane, aby podjąć decyzję lub preferencje nieznane lub niejednoznaczne</p>
<p><b>FMSD/FUA 2012 (Finlandia)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Większość pacjentów z BPH może być zdiagnozowanych i leczonych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Ewaluacja wymaga poznania historii choroby, oceny punktowej objawów (DAN-PSS lub IPSS) i ostrożnego badania fizykalnego, włączając w to badanie per rectum. Leczenie pierwszej linii niepowikłanego BPH to zazwyczaj baczna obserwacja i terapia farmakologiczna. Terapia skojarzona alfa-blokerami oraz inhibitorami 5-alfa-reduktazy jest najbardziej skutecznym sposobem leczenia farmakologicznego. Bezpieczną i skuteczną metodą leczenia BPH jest przezcewkowa elektroresekcja prostaty. Najbardziej obiecującym sposobem leczenia endoskopowego jest zabieg z zastosowaniem zielonego lasera.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów naukowych.
<p><b>Panel ekspertów 2012 (Hiszpania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów; wytyczne powstały we współpracy z GlaxoSmithKline (GSK nie uczestniczyło w projektowaniu, analizie danych ani pisaniu publikacji)</p>	<p>Leczenie farmakologiczne pacjentów z BPH:</p> <p>W świetle aktualnych dowodów naukowych stopniowanie leczenia nie jest uzasadnione. Stopniowanie leczenia może być wskazane: u pacjentów poniżej 50 r.ż. z zaburzeniami funkcji seksualnych, u pacjentów z mniejszym przerostem prostaty i niskim ryzykiem progresji.</p> <p>U pacjentów ze zdiagnozowanym BPH, PSA &gt;1,5, objętością stercza &gt; 30 ml, z objawami umiarkowanymi do znacznych (IPSS &gt;15) leczenie może być rozpoczęte od terapii skojarzonej <b>dutasterydu</b> z tamsulozyną. Opóźnienie rozpoczęcia terapii skojarzonej u tych pacjentów zwiększa ryzyko pogorszenia objawów choroby (progresji, ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia operacyjnego).</p> <p>Korzyści ze stosowania terapii skojarzonej dutasterydu z tamsulozyną w porównaniu do alfa-blokerów zostały potwierdzone już dla pierwszego roku terapii.</p> <p>Przy przeciętnym przeroście stercza: leczenie skojarzone przewyższa monoterapię alfa-blokerami pod względem zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia operacyjnego, leczenie skojarzone przewyższa monoterapię w zakresie zmniejszenia objawów i poprawy jakości życia.</p> <p>Przy bardzo dużym przeroście stercza leczenie skojarzone nie wykazuje przewagi nad 5-ARI.</p> <p>Wytyczne powstały w drodze konsensusu. Brak informacji o poziomie dowodów naukowych i sile rekomendacji.</p>
<p><b>CUA 2010 (Kanada)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Cześć autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne postępowania w BPH</p> <p><u>Główne zasady leczenia:</u></p> <p>Decyzja o postępowaniu terapeutycznym powinna zależeć od nasilenia objawów, ich dokuczliwości dla pacjenta i jego preferencji. Pacjentom rozważającym leczenie należy dostarczyć informacji o ryzyku i korzyściach związanych z poszczególnymi opcjami terapeutycznymi. Pacjenci powinni uczestniczyć w wyborze terapii w tak dużym stopniu jak tylko to możliwe.</p> <p>Do opcji terapeutycznych dla pacjentów z objawami BPH umiarkowanymi (IPSS 8-18) i ciężkimi (IPSS 19-35) należy zarówno wyczekiwanie z baczna obserwacją (ang. watchful waiting) i zmiana stylu życia, jak i interwencje medyczne, o niewie kim stopniu inwazyjności lub zabiegi chirurgiczne.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>Opcja terapeutyczna: Alfa-blokery stanowią świetną opcję terapeutyczną jako pierwsza linia leczenia u mężczyzn z dokuczliwymi objawami BPH, którzy rozważają leczenie farmakologiczne (poziom dowodów naukowych: 1, siła rekomendacji: A).</p> <p>Alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna i terazosyna są odpowiednimi opcjami terapeutycznymi w leczeniu LUTS występującego wtórnie do BPH. Nie zmieniają naturalnego przebiegu choroby. Mimo różnic w profilu bezpieczeństwa między tymi lekami, uważa się, że ich skuteczność kliniczna jest jednakowa. Wybór leczenia powinien być uzależniony od chorób współistniejących, efektów ubocznych i tolerancji na leczenie.</p> <p>Opcja terapeutyczna: Inhibitory 5-alfa-reduktazy (<b>dutasteryd</b> i finasteryd) są właściwe w przypadku leczenia pacjentów z LUTS z potwierdzonym powiększeniem gruczołu krokowego. Wyniki kilku badań wskazują, że leki z tej grupy oprócz złagodzenia objawów BPH mogą wpłynąć na naturalny przebieg choroby poprzez zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu (AUR) i konieczności leczenia chirurgicznego (poziom dowodów naukowych: 1, siła rekomendacji: A).</p> <p>Opcja terapeutyczna: Leczenie skojarzone alfa-blokerami i inhibitorami 5-alfa-reduktazy jest właściwą i efektywną strategią terapeutyczną dla pacjentów z LUTS związanym z powiększeniem gruczołu krokowego. Badania kliniczne wykazały, że terapia skojarzona znacząco poprawia ocenę nasilenia objawów i maksymalny przepływ cewkowy w porównaniu do stosowania monoterapii lekami z tych grup. Terapia skojarzona może skutecznie opóźnić progresję choroby, terapia skojarzona z inhibitorami 5-alfa-reduktazy jest związana ze zmniejszeniem ryzyka zatrzymania moczu i konieczności zabiegów chirurgicznych (poziom dowodów naukowych: 1, siła rekomendacji: A).</p> <p>W wytycznych użyto następującej terminologii: standard terapeutyczny – w oparciu o dowody naukowe, o ile to możliwe; opcja terapeutyczna – dowody naukowe niewystarczające lub wynikająca z preferencji pacjentów; nierekomendowane – w oparciu o najlepsze dostępne dowody.</p> <p>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów naukowych.</p>
<p><b>Prescrire 2004 (Francja)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Na podstawie wyników klinicznych badań kontrolnych przeprowadzonych u pacjentów z BPH można stwierdzić, że <b>dutasteryd</b> nie różni się od finasterydu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (rekomendację sygnowano jako „nic nowego”). W praktyce klinicznej, w przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia inhibitorami 5-alfa-reduktazy, lepszym rozwiązaniem jest użycie finasterydu, leku z którym posiadamy więcej doświadczenia w stosowaniu.</p> <p>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów naukowych.</p>

**5-ARI** – Inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy, **ARA** – Antagoniści receptorów  $\alpha$ 1-adrenergicznych, **AUR** – Ostre zatrzymanie moczu (ang. Acute urinary retention), **BOO** – przeszkoda podpęcherzowa (bladder outlet obstruction), **BPH** – Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. benign prostatic

hyperplasia), **IPSS** – International Prostate Score System, **LUTS** – Objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms), **OAB** – pęcherz nadreaktywny (Overactive Bladder), **PSA** – Swoisty antygen sterczowy (ang. prostate specific antygen), **RCT** – Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial), **TURP** – Przewcawkowa resekcja gruczołu krokowego (ang. transurethral resection of the prostate), **TWOC** – Trial without catheter, **PDE5i** – inhibitory fosfodiesterazy typu 5

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 1 opinię eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Finasteryd.</i>
Technologia najtańsza	-
Technologia najskuteczniejsza	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Brak istotnych problemów.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Stopniowe przejmowanie mężczyzn z umiarkowanie nasilonym BPH przez lekarzy rodzinnych, którzy będą „samodzielnie” nadzorować chorych m.in. przepisując u części z nich finasteryd lub dutasteryd.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Dutasteryd powoduje obniżenie stężenia PSA ok. 50% w długotrwałym stosowaniu (ponad 6 m-cy), stąd interpretacja wyniku PSA u chorych leczonych przewlekłe dutasterydem wymaga wnikliwości w celu zapobieżenia zmniejszonej wykrywalności raka stercza (co wynikałoby z przeświadczenia, że PSA u chorego otrzymującego ten lek jest prawidłowe, podczas gdy w rzeczywistości było podwyższone, i należało wdrożyć diagnostykę w kierunku raka stercza). To samo zastrzeżenie tyczy się finasterydu.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Typowe dla farmakoterapii finasterydem: niekontrolowana jakościowo i ilościowo pula chorych, którym lekarze mogą przepisywać lek. Poza tym bez istotnych uwag – lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany. Ważne jest, aby w kategoriach finansowych był porównywalny do finasterydu z uwagi na równowagę kliniczną.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chorzy o objętości gruczołka powyżej 30ml (wg innych danych 40ml), chorzy z nawracającym krwimoczem wywołanym przez BPH, chorzy po przeżytym epizodzie zatrzymania moczu, u których udało się usunąć cewnik. Wybrani chorzy z podwyższonym PSA, u których w toku diagnostyki nie wykryto raka stercza, a podwyższenie PSA utrzymuje się.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii	<i>Mężczyźni aktywni seksualnie, gdyż lek może obniżyć libido i prowadzić do umiarkowanej ED z innymi zaburzeniami jakości życia seksualnego. Profil bezpieczeństwa kardiologicznego pozostaje w trakcie oceny.</i>

*ED – zaburzenia wzwodu (ang. erectile dysfunction)*

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), obecnie w leczeniu BPH finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

- 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne:
  - Alfuzosinum
  - Doxazosinum
  - Tamsulosinum
  - Terazosinum

- 77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy

Szczegółowe dane dotyczące produktów leczniczych, znajdujących się w wykazie leków refundowanych w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego, przedstawione zostały w Zał. 7 do niniejszej AWA.

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w 2017 roku produkty lecznicze z grup 76.0 – Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne oraz 77.0 – Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy zrefundowano ogółem u prawie 1,9 mln pacjentów. Udział poszczególnych grup leków wynosił odpowiednio 73% w przypadku alfa-blokerów oraz 27% dla 5-ARI. Należy również zwrócić uwagę, że u niemal 90% pacjentów stosujących finasteryd, zrefundowano również alfa-bloker.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Finasteryd	„Jako komparatory dla dutasterydu stosowanego w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, wybrano (...) leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej. (...) w analizowanym wskazaniu (przerost gruczołu krokowego) refundowane są: alfa-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna), inhibitory 5-alfa-reduktazy (finasteryd). (...) Zgodnie z opinią ekspertów, inhibitory 5-alfa-reduktazy różnią się od alfa-blokerów przede wszystkim tym, że leczą w sposób przyczynowy, a nie jedynie objawowy. Mechanizm działania ww. grup leków różni się od siebie – alfa-blokery wpływają na zmniejszenie przeszkody podstępcherzowej poprzez relaksację szyi pęcherza moczowego i cewki gruczołu krokowego, podczas gdy inhibitory 5-alfa-reduktazy wpływają na spowolnienie metabolizmu gruczołu krokowego, w tym wzrostu gruczołu krokowego, hamują przemianę testosteronu w czynny wewnątrzkomórkowy dihydrotestosteron poprzez blokowanie enzymu 5-alfa reduktazy. (...) Na podstawie przedstawionych powyżej informacji uznano, że odpowiednim komparatorem ocenianej interwencji – dutasterydu, są inne inhibitory 5-alfa-reduktazy. Jedynym inhibitorem 5-alfa-reduktazy refundowanym w Polsce jest finasteryd. W związku z powyższym przyjęto, że jedynym komparatorem dla dutasterydu w analizowanym wskazaniu będzie finasteryd.”	Wnioskowana technologia medyczna należy do tej samej grupy leków co refundowany finasteryd – inhibitory 5-alfa-reduktazy, a więc charakteryzuje się podobnym mechanizmem działania, w związku z czym, w opinii analityków Agencji, wybór komparatora uznano za właściwy.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dutasterydu (Adadut) stosowanego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (z ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem <sup>4</sup> .	Pacjenci przed zabiegiem chirurgicznym, u których stosowano dutasteryd w celu zmniejszenia krwawienia operacyjnego lub w celu chemoprewencji raka gruczołu krokowego.	Zarejestrowane wskazanie wnioskowanej technologii medycznej jest szersze niż wskazanie z wniosku refundacyjnego, gdyż obejmuje także stosowanie dutasterydu w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
Interwencja	Stosowanie produktu leczniczego Adadut (dutasteryd) w postaci kapsulek miękkich w dawce 0,5 mg na dobę w monoterapii lub duoterapii z tamsulozyną zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem; w przypadku badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, w której stosowano aktywny komparator (finasteryd), uwzględniano również terapię obejmującą dutasteryd + alfa-bloker (w niektórych badaniach nie podawano rodzaju stosowanych alfa-blokerów).	Dutasteryd stosowany w skojarzeniu z innymi preparatami niż wskazania w ChPL Adadut tamsulozyna w badaniach bez grupy kontrolnej.	Kryteria włączenia w ramach interwencji powinny być ograniczone do dutasterydu stosowanego w monoterapii oraz w duoterapii z tamsulozyną. Wnioskodawca uzasadnił włączenie badań, w których stosowano inne skojarzenie leków, faktem iż zawarte były w nich <i>ważne informacje dotyczące porównania efektywności praktycznej analizowanych leków w dużych populacjach pacjentów i w długim okresie obserwacji (do 5 lat)</i> . W opinii analityków Agencji, w przypadku braku podania informacji jaki alfa-bloker był stosowany, zasadne jest wykluczenie takich badań, gdyż ChPL Adadut jednoznacznie wskazuje na tamsulozynę. Należy także zwrócić uwagę, iż wnioskodawca wykluczał badania jednoramienne, w których dutasteryd podawano w kombinacji z lekiem innym niż tamsulozyna.
Komparatory	Finasteryd.	Inne, niż w kryteriach włączenia.	W kryteriach włączenia nie uwzględniano dawkowania finasterydu. Do przeglądu wnioskodawcy włączono m.in. badania, w których brak informacji o zastosowanych dawkach finasterydu.

<sup>4</sup> Zarejestrowane wskazanie z ChPL Adadut, tj. leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana objętości gruczołu krokowego,</li> <li>- zmiana nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS lub AUA-SI,</li> <li>- zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax),</li> <li>- zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji,</li> <li>- zmiana stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA),</li> <li>- ryzyko ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH,</li> <li>- zmiana poziomu dihydrotestosteronu (DHT) i testosteronu,</li> <li>- ocena jakości życia.</li> </ul> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,</li> <li>- ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych,</li> <li>- ryzyko wycofania z badania/zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>	Inne niż w kryteriach włączenia (m.in. ocena właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych).	W ramach oceny skuteczności klinicznej należałoby ograniczyć wybór punktów końcowych wyłącznie do tych oceniających zmianę nasilenia objawów BPH – zgodnie ze wskazaniem podanym w formularzu wniosku refundacyjnego. Wnioskodawca w kryteriach włączenia uwzględnił także punkty końcowe oceniające ryzyko ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH, drugiego z zarejestrowanych wskazań, podczas gdy wskazanie z wniosku refundacyjnego zostało ograniczone wyłącznie do leczenia objawów choroby.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania randomizowane i nierandomizowane</li> <li>- badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- opracowania przeglądowe nie będące raportem HTA, przeglądem systematycznym, metaanalizą, analizą zbiorczą</li> <li>- opracowania farmakoekonomiczne i kosztowe</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania w języku polskim, angielskim, a w przypadku badań publikowanych w innych językach korzystano z anglojęzycznych abstraktów</li> <li>- badania z udziałem ludzi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach</li> <li>- badania przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych</li> <li>- badania oceniające efektywność kosztową</li> </ul>	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library, jednakże w pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych. Jako datę wyszukiwania podano 17-18.09.2017 r. Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych włączył do przeglądu badanie Maeda 2018, opublikowane po dacie przeprowadzonego wyszukiwania.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz analizowanego wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 08.02.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 26 pierwotnych badań:

- Badania dotyczące bezpośredniego porównania stosowania dutasterydu i finasterydu w analizowanej populacji:
  - 4 badania RCT porównujące dutasteryd stosowany w monoterapii z finasterydem stosowanym w monoterapii: EPICS (publikacja Nickel 2011), Ravish 2007, ARIA2001 (publikacja Clark 2004), Li 2013;
  - 1 badanie RCT porównujące dutasteryd stosowany w duoterapii z tamsulozyną z finasterydem stosowanym w duoterapii z tamsulozyną: Mohanty 2006;
  - 1 badanie RCT porównujące dutasteryd stosowany w duoterapii z tamsulozyną w dawce 0,2 mg lub alfuzosyną w dawce 10 mg z finasterydem stosowanym w duoterapii z tamsulozyną w dawce 0,2 mg lub alfuzosyną w dawce 10 mg, w którym schemat dawkowania tamsulozyny nie był w pełni zgodny z zalecanym w ChPL Adadut<sup>5</sup>: Jeong 2009;
  - 1 badanie prospektywne kohortowe z równoczesną grupą kontrolną porównujące dutasteryd w monoterapii vs finasteryd w monoterapii: Hagerty 2004;
  - 11 retrospektywnych badań, w których porównywano dutasteryd stosowany w monoterapii lub z  $\alpha$ -blokerem z finasterydem stosowanym w monoterapii lub z  $\alpha$ -blokerem: Kaplan 2012, Kuiper 2016, Issa 2007, Naslund 2007, Cindolo 2013, Cindolo 2013a, DerSarkissian 2016, Choi 2010, Choi 2012, Fenter 2008, Issa 2008;
- Badania bez grupy kontrolnej dotyczące efektywności praktycznej dutasterydu:
  - 5 badań, w których dutasteryd stosowano w monoterapii: Desgrandchamps 2006, Matsukawa 2014, Shigehara 2016, Na 2012, Maeda 2018;
  - 2 badania, w których dutasteryd stosowano w duoterapii z tamsulozyną: De Nunzio 2017, Kim 2012;
  - 1 opis przypadku, w którym dutasteryd stosowano w monoterapii: Chen 2007.

Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki opracowań wtórnych:

- 5 przeglądów systematycznych, z czego w trzech oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dutasterydu stosowanego w monoterapii (Thomson 2005, Wu 2013, Dolder 2006), w przeglądzie Keating 2012 oceniano DUT stosowany w duoterapii z tamsulozyną, natomiast publikacja CADTH 2014 odnosiła się do porównania DUT z FIN stosowanych w monoterapii;
- 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą, z czego w dwóch oceniano wyłącznie dutasteryd stosowany w monoterapii (Park 2014, Wu 2014), natomiast jeden dotyczył porównania DUT z FIN stosowanych w monoterapii (Conte 2012);
- 2 metaanalizy sieciowe: Yin 2015 porównująca skuteczność i bezpieczeństwo DUT względem FIN w leczeniu BPH oraz Yuan 2015 porównująca skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii jednolekowych w leczeniu BPH, tzn. do metaanalizy włączano badania, w których stosowano alfa-blokery, inhibitory 5-alfa reduktazy, antagoniści receptora muskarynowego, inhibitory fosfodiesterazy typu 5 oraz placebo.

W przypadku badań dotyczących skuteczności eksperymentalnej w niniejszej AWA zdecydowano się przedstawić wyniki badań pierwotnych o najwyższej jakości, tj. pochodzące z badań RCT uwzględniających dawkowanie dutasterydu zgodne z ChPL. W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa uwzględniono wyniki 4 badań RCT: EPICS, Ravish 2007, Li 2013, Mohanty 2006. Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa przytoczono wyniki badania RCT ARIA2001 (badanie dotyczyło oceny wpływu stosowania różnych dawek dutasterydu na poziom dihydrotestosteronu i testosteronu). Oprócz powyższych publikacji wnioskodawca włączył do przeglądu randomizowane badanie Jeong 2009, aczkolwiek analitycy Agencji postanowili o wykluczeniu tego badania ze względu na dawkowanie niezgodne z ChPL Adadut. Ponadto opisane zostały skróto wyniki badań z grupą kontrolną o niższej wiarygodności: prospektywnego badania Hagerty 2004 oraz retrospektywnego badania Kaplan 2012 (dutasteryd i finasteryd stosowane w monoterapii). Wnioskodawca przedstawił również wyniki innych

<sup>5</sup> Tamsulozynę podawano w dawce 0,2 mg, podczas gdy ChPL Adadut wskazuje, iż w przypadku duoterapii stosuje się dawkę 0,4 mg.

badania o niższej wiarygodności, aczkolwiek analitycy Agencji po zweryfikowaniu pełnych tekstów publikacji postanowili odstąpić od przedstawiania wyników następujących badań:

- badania Kuiper 2016, Issa 2007, Cindolo 2013, Cindolo 2013a, Fenter 2008 ze względu na brak wyszczególnienia jaki alfa-bloker stosowano w skojarzeniu z dutasterydem, podawanie w części badań wyników łącznie dla mono- i duoterapii, a także ze względu na oceniane punkty końcowe wykraczające poza analizowane wskazanie – w badaniach oceniano m.in. ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu oraz ryzyko zabiegu chirurgicznego z powodu BPH (szczegółowe wyjaśnienie zostało przedstawione w rozdz. 3.1.2.3);
- badania Naslund 2007, DerSarkissian 2016, Choi 2012, Issa 2008, gdyż nie sprecyzowano informacji dotyczącej stosowanego alfa-blokera;
- badanie Choi 2010 ze względu na stosowanie dutasterydu w duoterapii z alfuzosyną, tj. innym alfa-blokerem niż wskazuje ChPL Adadutu;
- badanie Na 2012, gdyż jest to badanie RCT porównujące dutasteryd z placebo (nieodpowiedni komparator);
- badania De Nunzio 2017 oraz Maeda 2018, gdyż badaną populację stanowili pacjenci z łagodnym powiększeniem prostaty (BPE, ang. *Benign Prostatic Enlargement*), a więc jest ona niezgodna z wnioskowaną (pacjenci z łagodnym rozrostem prostaty – BPH, ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*)<sup>6</sup>;
- badanie Kim 2012 ze względu na oceniany punkt końcowy, tj. w badaniu oceniano wyłącznie zmianę objętości gruczołu krokowego i zmianę stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) po zastosowaniu dutasterydu z tamsulozyną w zależności od wskaźnika długości palców 2D:4D (stosunek długości palca drugiego do czwartego, ang. „*the 2nd to 4th digit ratio*”), nie badano zmiany nasilenia objawów BPH.

#### Podsumowanie:

Do niniejszej AWA w ramach oceny skuteczności eksperymentalnej włączono badania RCT: EPICS, Ravish 2007, Li 2013, Mohanty 2006 oraz w ramach analizy bezpieczeństwa włączono dodatkowo randomizowane badanie ARIA2001 (przedstawione zostaną wyniki dla grupy stosującej dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę, tj. zgodnie z ChPL Adadut). Badania o niższej wiarygodności z grupą kontrolną: prospektywne badanie Hagerty 2004 i retrospektywne badanie Kaplan 2012 zostały opisane skrótowo w rozdz. 4.2.2.1, natomiast w ramach skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki badań jednoramiennych: Desgrandchamps 2006, Matsukawa 2014, Shigehara 2016 oraz Chen 2007.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Skuteczność eksperymentalna</b>			
<b>EPICS</b> (Nickel 2011)  <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline	- wieloośrodkowe (138 ośrodków na świecie) - dwuramiennie - randomizowane, podwójnie zaślepienie - metoda grup równoległych - typ hipotezy: <i>superiority</i> - okres obserwacji: 12 miesięcy (faza RCT) oraz 24 miesiące (faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali tyko dutasteryd w dawce 0,5 mg) - interwencja	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) potwierdzonym klinicznie (diagnoza obejmowała historię choroby i badanie fizykalne – w tym badanie <i>per rectum</i> ), - początkowy wyn k $\geq 12$ 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 $\geq 30$ cm <sup>3</sup> oceniana w ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS), - dwie mikcje z maksymalnym przepływem cewkowym (Qmax) <15 ml/s	<u>Główne punkty końcowe:</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), - ocena profilu bezpieczeństwa.

<sup>6</sup> Zgodnie z odnalezioną przez analityków Agencji publikacją Abrams 1999 łagodne powiększenie prostaty (BPE) rozwija się u ok. 50% mężczyzn z histologicznie potwierdzonym łagodnym rozrostem prostaty (BPH).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Grupa DUT (dutasteryd): 0,5 mg/doba Grupa FIN (finasteryd): 5 mg/doba</p>	<p>i minimalna ilość wydalonego moczu <math>\geq 125</math> ml, -pismna zgodna na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- objętość moczu zalegającego po m kcji <math>&gt;250</math> ml,</li> <li>- obecna diagnoza nowotworu gruczołu krokowego lub jego obecność w historii choroby,</li> <li>- wcześniejszy zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego lub inwazyjna procedura zastosowana w celu leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego,</li> <li>- epizod ostrego zatrzymania moczu w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>- całkowite stężenie osocznego PSA <math>&lt;1,5</math> ng/ml lub <math>&gt;10,0</math> ng/ml,</li> <li>- wcześniejsze stosowanie inhibitorów 5-<math>\alpha</math>-reduktazy,</li> <li>- stosowanie <math>\alpha</math>-blokerów w okresie 2 tygodni przed wizytą początkową i w czasie badania,</li> <li>- stosowanie jakichkolwiek <math>\alpha</math>-adrenergicznych/antycholinergicznymi lub cholinergicznymi agonistów (w okresie 48 godzin od wszelkich badań uroflowmetrycznych),</li> <li>- fitoterapia wobec łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w okresie 4 tygodni poprzedzających badanie i w trakcie badania,</li> <li>- jednoczesne stosowanie leków o właściwościach anti-androgenicznych lub sterydów anabolicznych.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa DUT: 813 (faza otwarta N=222) Grupa FIN: 817 (faza otwarta N=226)</p>	
<p><b>Ravish 2007</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba ośrodków: brak informacji</li> <li>- dwuramiennie</li> <li>- randomizowane, podwójnie zaślepione</li> <li>- metoda grup równoległych</li> <li>- typ hipotezy: bd</li> <li>- okres leczenia: 12 tyg.</li> <li>- interwencja: Grupa DUT: 0,5 mg/doba Grupa FIN: 5 mg/doba</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mężczyźni w wieku <math>\geq 50</math> lat z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym,</li> <li>- maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) <math>&lt; 15</math> ml/s,</li> <li>- objętość gruczołu krokowego <math>&gt;30</math> cm<sup>3</sup>,</li> <li>- wyn k oceny nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych w skali IPSS <math>&gt;7</math>.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nowotwór gruczołu krokowego w historii choroby,</li> <li>- zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego,</li> <li>- uszkodzenie lub zabieg chirurgiczny kręgosłupa,</li> <li>- pęcherz neurogeny,</li> <li>- cukrzyca,</li> <li>- epizod ostrego zatrzymania moczu w okresie 3 miesięcy przed badaniem,</li> <li>- stosowanie antagonistów <math>\alpha</math>-adrenoreceptorów w okresie 4 tygodni przed wizytą początkową,</li> </ul>	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS),</li> <li>- maksymalny przepływ cewkowy (Qmax),</li> <li>- objętość gruczołu krokowego,</li> <li>- jakość życia,</li> <li>- ostre zatrzymanie moczu i konieczność leczenia chirurgicznego z powodu BPH,</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- stosowanie inhibitorów 5- $\alpha$ -reduktazy.  <u>Liczba pacjentów</u> Grupa DUT: bd Grupa FIN: bd	
<b>Li 2013</b>  <u>Źródło finansowania:</u> bd	- liczba ośrodków: brak informacji - randomizowane (brak informacji o zaślepieniu) - typ hipotezy: bd - okres obserwacji: 6 m-cy - interwencja: Grupa DUT: 0,5 mg/doba Grupa FIN: bd - <u>badanie opublikowane w języku chińskim</u> , opisane jedynie na podstawie anglojęzycznego abstraktu.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).  <u>Liczba pacjentów</u> Grupa DUT: 36 Grupa FIN: 36	<u>Główne punkty końcowe:</u> - nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) oceniane w skali IPSS, - maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), - objętość gruczołu krokowego, - jakość życia, - objętość moczu zalegającego po mikcji - ocena profilu bezpieczeństwa.
<b>ARIA2001*</b> (Clark 2004) <u>Źródło finansowania:</u> bd	- wieloośrodkowe (33 ośrodki w USA i Kanadzie), - trzylatne - randomizowane, podwójnie zaślepione - metoda grup równoległych - typ hipotezy: bd - okres obserwacji: 40 tyg.; okres leczenia: 24 tyg. - interwencja: Grupa DUT: różne schematy dawkowania: 0,01 mg; 0,05 mg; 0,5 mg; 2,5 mg; 5 mg/doba Grupa FIN: 5 mg/doba Grupa PLC (placebo)	<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>Liczba pacjentów</u> Grupa DUT (N=285): - 0,01 mg: 58 - 0,05 mg: 53 - 0,5 mg: 57 - 2,5 mg: 57 - 5 mg: 60 Grupa FIN: 55 Grupa PLC: 59	<u>Główne punkty końcowe:</u> - poziom dihydrotestosteronu i testosteronu, - poziom hormonu luteinizującego (LH), - ocena profilu bezpieczeństwa.
<b>Mohanty 2006</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Cipla Ltd.	- jednoośrodkowe - randomizowane - metoda grup równoległych - typ hipotezy: bd - okres obserwacji: 6 m-cy - interwencja: Grupa DUT+TAM (tamsulozyna): 0,5 mg DUT + 0,4 mg TAM/doba Grupa FIN+TAM: 5 mg FIN + 0,4 mg TAM/doba	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z objawowym, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), bez bezwzględnego wskazania do leczenia chirurgicznego, - wiek 40-80 lat, - pisemna zgoda na udział w leczeniu  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - klinicznie podejrzewany lub potwierdzony nowotwór gruczołu krokowego.  <u>Liczba pacjentów</u> Grupa DUT+TAM: 52 Grupa FIN+TAM: 53	<u>Główne punkty końcowe:</u> - 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 antygenu sterczowego (ang. <i>prostate specific antigen</i> ; PSA), - zmiana całkowitej objętości gruczołu krokowego, - parametry życiowe, - ocena funkcji wątroby - ocena profilu bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Skuteczność praktyczna</b>			
<p><b>Desgrandchamps 2006</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>- wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramiennie</p> <p>- okres leczenia: 24 tyg.</p> <p>- interwencja: DUT: 0,5 mg/doba</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mężczyźni w wieku <math>\geq 50</math> lat z objawowym, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH),</li> <li>- objętość gruczołu krokowego <math>\geq 30</math> ml oceniana w badaniu per rectum,</li> <li>- pisemna zgoda na udział w leczeniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nowotwór gruczołu krokowego w historii choroby,</li> <li>- zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego,</li> <li>- epizod ostrego zatrzymania moczu w okresie 6 miesięcy przed badaniem,</li> <li>- wcześniejsze stosowanie inhibitorów 5-<math>\alpha</math>-reduktazy,</li> <li>- stosowanie <math>\alpha</math>-blokerów, fitoterapii, leków o własnościach anti-androgenicznych lub steroidów anabolicznych w okresie 2 tygodni przed wizytą początkową.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> DUT: 400</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów raportujących zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH o <math>\geq 3</math> punkty w skali IPSS,</li> <li>- średnia zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH,</li> <li>- średnia zmiana wyniku w skali ang. <i>BPH Impact Index</i>,</li> <li>- ocena dolegliwości pacjenta,</li> <li>- zadowolenie z leczenia,</li> <li>- ocena funkcji seksualnych,</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Matsukawa 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>- jednoośrodkowe, prospektywne, jednoramiennie</p> <p>- okres leczenia: 12 m-cy</p> <p>- interwencja: DUT: 0,5 mg/doba</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mężczyźni w wieku <math>\geq 50</math> lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), wcześniej nieleczeni,</li> <li>- wyn k oceny nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych w skali IPSS <math>\geq 8</math>,</li> <li>- wyn k oceny jakości życia w skali IPSS <math>\geq 3</math>,</li> <li>- objętość gruczołu krokowego <math>\geq 25</math> ml oceniana w przezbrzusznym badaniu ultrasonograficznym,</li> <li>- maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) <math>&lt; 15</math> ml/s przy objętości opróżniania <math>\geq 100</math> ml,</li> <li>- objętość moczu zalegającego po m kcji <math>&lt; 150</math> ml.</li> <li>- pisemna zgoda na udział w leczeniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie doustnych <math>\alpha</math>-blokerów, leków antycholinergicznym, antydepresantów, leków przeciwłękowych, leków o działaniu hormonów płciowych,</li> <li>- neurogenne zaburzenia pęcherza moczowego, kamica pęcherza moczowego lub aktywna infekcja układu moczowego,</li> <li>- poważna choroba sercowa,</li> <li>- zaburzenia funkcji nerek (osoczowy poziom kreatyniny <math>\geq 2</math> mg/dl),</li> <li>- zaburzenia funkcji wątroby (poziom aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej przekraczający ponad dwukrotnie wartości prawidłowe),</li> <li>- nowotwór gruczołu krokowego.</li> </ul>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH,</li> <li>- ocena dolegliwości objawów choroby,</li> <li>- zmiana objętości gruczołu krokowego,</li> <li>- maksymalny przepływ cewkowy (Qmax),</li> <li>- stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA),</li> <li>- objętość moczu zalegającego po mikcji,</li> <li>- pierwsza chęć oddania moczu (FDV),</li> <li>- maksymalna pojemność cystometryczna pęcherza moczowego (MCC),</li> <li>- mimowolne skurcze mięśnia wypieracza (IDC),</li> <li>- ciśnienie wypieracza podczas maksymalnego przepływu cewkowego (PdetQmax),</li> <li>- wskaźnik oceny przeszkody podpęcherzowej (BOOI),</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<u>Liczba pacjentów:</u> DUT: 105	
<b>Shigehara 2016</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd	- prospektywne, jednoramienne - okres leczenia: 52 tyg. - interwencja: DUT: 0,5 mg/doba	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku $\geq 50$ lat z kliniczną diagnozą łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), - wyn k w skali IPSS $\geq 8$ punktów, - objętość gruczołu krokowego $\geq 20$ ml oceniana w ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS), - pisemna zgoda na udział w leczeniu.  <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.  <u>Liczba pacjentów:</u> DUT: 60	<u>Oceniane punkty końcowe:</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. Overactive Bladder Symptom Score), - maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), - objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. post-voided residual; PVR), - objętość oddawanego moczu (ang. voided volume; VV).
<b>Chen 2007</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd	- opis przypadku - interwencja: DUT: 0,5 mg/doba	- pacjent z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego	<u>Oceniane punkty końcowe:</u> - ustąpienie objawów krwimoczu występującego po stosunku płciowym.

\*wyniki badania uwzględnione zostały wyłącznie w ramach analizy bezpieczeństwa

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy.

### Skala IPSS/AUA-SI

Kwestionariusz IPSS (ang. *International Prostate Score System*) jest najczęściej stosowanym kwestionariuszem służącym do oceny stopnia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych wynikających z łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także pozwalającym ocenić jakość życia. Kwestionariusz powstał na podstawie punktowej skali objawów Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *American Urological Association Symptom Index*, AUA-SI) i został przyjęty przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne. Skala AUA-SI składa się z siedmiu pytań dotyczących nasilenia objawów, natomiast kwestionariusz IPSS zawiera dodatkowo 1 pytanie dotyczące jakości życia. Jako istotną klinicznie zmianę uważa się osiągnięcie różnicy 3-4 punktów<sup>7</sup>. Wyniki mieszczące się w przedziałach 0-7; 8-19 oraz 20-35 świadczą o odpowiednio nieznacznym, umiarkowanym oraz znacznym nasileniu objawów.

<sup>7</sup> <https://www.mp.pl/medycynarodzinna/skale/120808.lagodny-rozrost-gruczolu-krokowego-nasilenie-dolegliwosci-skala-aua-si>; dostęp: 12.03.2018 r.

Tabela 12. Skala IPSS/AUA-SI

Pytanie	Odpowiedź
1. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza po oddaniu moczu?	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
2. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan oddawać mocz ponownie w czasie krótszym niż 2 godziny po poprzedniej mikcji?	
3. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca obserwował Pan przerywany strumień moczu?	
4. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie nagłej konieczności oddania moczu?	
5. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca oddawał Pan mocz słabym strumieniem?	
6. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan się wysilać (przeć), by rozpocząć oddawanie moczu?	
7. Ile razy (zazwyczaj) w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wstawać w ciągu nocy, by oddać mocz?	0 – nigdy 1 – raz 2 – dwa razy 3 – trzy razy 4 – cztery razy 5 – pięć i więcej razy
8. Gdyby miał Pan resztę życia spędzić z takimi dolegliwościami jak w tej chwili, to jak określiłby Pan swoje samopoczucie?	0 – doskonale 1 – zadowolony 2 – raczej zadowolony 3 – w połowie zadowolony 4 – raczej niezadowolony 5 – nieszczęśliwy 6 – nie do zniesienia

### Skala BII

Skala BII (ang. *BPH Impact Index*) 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 OABSS

Skala OABSS (ang. *Overactive Bladder Symptom Score*) została 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.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej. Nie oceniano jakości badania Li 2013, gdyż w języku angielskim dostępny był jedynie abstrakt, w związku z czym brak jest pełnych danych dotyczących powyższego badania.

Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element	EPICS	Ravish 2007	ARIA2001	Mohanty 2006
Metoda randomizacji	nieznane	nieznane	nieznane	nieznany
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	nieznane	nieznane	nieznany
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	nieznane	niskie	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	nieznane	niskie	wysokie



Oceniany element	EPICS	Ravish 2007	ARIA2001	Mohanty 2006
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	wysokie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie

### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Badania o najwyższej wiarygodności uwzględnione w ocenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa (str. 86-87 AKL wnioskodawcy):

1. *Badanie o akronimie EPICS – brak podania metody randomizacji i zaślepienia, brak definicji populacji, w której oceniano skuteczność;*

#### Komentarz Agencji:

Do badania EPICS włączano chorych z wynikiem  $\geq 12$  pkt. w skali IPSS, natomiast nasilenie objawów choroby w stopniu umiarkowanym stwierdza się od 8 punktów. Biorąc pod uwagę, że wnioskowanie wskazanie to leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, badanie nie uwzględniało części pacjentów z umiarkowanymi objawami BPH.

2. *Badanie Ravish 2007 – 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 błędów systematycznego;*

#### Komentarz Agencji:

W badaniu Ravish 2007 nie podano informacji, czy populacja obejmowała pacjentów ze stwierdzonym BPH, a jedynie wskazano na występowanie objawów ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym. Stanowi to poważne ograniczenie, gdyż nie do końca wiadomo, czy populacja włączona do badania odpowiada populacji docelowej. Należy zwrócić uwagę, że wyniki badania dotyczące jakości życia pochodzące z badania Ravish 2007 zostały wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, a więc powyższe ograniczenie przekłada się na wiarygodność przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy kosztów-żyteczności.

3. *Badanie o akronimie ARIA2001 – 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;*

#### Komentarz Agencji

Wnioskodawca zaznaczył, iż w badaniu ARIA2001 nie oceniano istotnych punktów końcowych, tj. analizie poddano wyłącznie wyniki dotyczące parametrów laboratoryjnych: poziomu dihydrotestosteronu i testosteronu oraz poziomu hormonu luteinizującego (LH).

4. *Badanie Mohanty 2006 – 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;*

#### Komentarz Agencji

Zgodnie z danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję, w latach 2015-2017 finasteryd w skojarzeniu stosowało ok. 88% pacjentów, z czego z tamsulozyną ok.70%, w związku z czym jest to najczęściej stosowany alfa-bloker w Polsce.

5. *Badanie Li 2013 – 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 (str. 87-88 AKL wnioskodawcy):

6. *Badanie Hagerty 2004 – ocena tylko jednego punktu końcowego, abstrakt, krótki okres leczenia i obserwacji, badanie opisane jedynie w postaci abstraktu;*
7. *Badanie Shigehara 2016 – umiarkowana liczebność próby, 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;*

8. *Badanie Kaplan 2012 – retrospektywne, jednośrodkowe, część wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa podana w referencji niezgodna w tabeli z opisem w tekście.*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

1. Część badań włączonych do AKL została przeprowadzona w populacji azjatyckiej, na co zwrócono uwagę w ograniczeniach badań opisanych przez wnioskodawcę. Niemniej jednak, zgodnie z przeglądem Xia 2012 opisującym choroby prostaty w populacji azjatyckiej, na podstawie danych epidemiologicznych, symptomatologicznych, diagnostycznych i terapeutycznych, nie stwierdzono istotnych różnic między rasą białą i azjatycką w przebiegu BPH.
2. W badaniach ARIA2001, Mohanty 2006 oraz Li 2013 nie podano informacji o stopniu nasilenia objawów BPH u pacjentów włączonych do badania, w związku z czym nie wiadomo czy populacja obejmowała populację docelową, tj. z umiarkowanymi/ciężkimi objawami BPH.
3. W badaniach Li 2013 oraz Hagerty 2004 nie podano informacji o dawkowaniu leków.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

1. *Brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano dutasteryd z komparatorem (finasterydem), ze względu na różnorodną metodykę badań, odmienny okres leczenia i obserwacji, brak podobnia definiowanych punktów końcowych, które można by zagregować oraz brak podania liczebności pacjentów włączonych do poszczególnych grup w badaniu Ravish 2007;*
2. *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);*
3. *Brak oceny profilu bezpieczeństwa w części badań, lub podanie informacji o działaniach niepożądanych jedynie pokrótce, w formie opisowej.*

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Przedstawione w tabelach wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

##### **Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:**

W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności. Liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa jedynie w badaniu EPICS, w którym odnotowano 9 zgonów spowodowanych ciężkimi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi (niecałe 1,9%).

W badaniach oceniano jakość życia za pomocą skali IPSS bądź BII – wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono w tabelach poniżej.

##### **Zmiana nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS lub AUA-SI**

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności badań porównujących dutasteryd z finasterydem stosowanych w analizowanym wskazaniu**

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia (miesiące)	Średnia wartość (±SD)				MD (95% CI)**	Wartość p**
			N	DUT	N	FIN		
<b>Monoterapia</b>								

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia (miesiące)	Średnia wartość (±SD)				MD (95% CI)**	Wartość p**
			N	DUT	N	FIN		
Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych <sup>^</sup>	EPICS	3	793	-3,6	791	-3,8	0,2 [-0,3; 0,7]	0,49
		6	795	-4,9	795	-4,9	-0,0 [-0,6; 0,5]	0,93
		12	795	-5,8	795	-5,5	-0,3 [-0,8; 0,3]	0,38
	Ravish 2007	3	bd	-4,33	bd	-2,67	-1,66	<0,05
	Li 2013	6	36	-6,7 (±0,9*)	36	-6,0 (±1,3*)	-0,7	<0,01
<b>Duoterapia (DUT i FIN w połączeniu z tamsulozyną)</b>								
Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych	Mohanty 2006	3	50	-6,9 (±2,3)	50	-4,8 (±4,2)	-2,1 [-3,43; -0,77]***	<0,05
		6	50	-10,4 (±2,8)	50	-6,3 (±4,1)	-4,1 [-5,48; -2,72]***	<0,001

<sup>^</sup>w badaniu EPICS przedstawiono adjustowaną średnią zmianę liczby punktów w skali AUA-SI obliczaną z zastosowaniem metody LOCF (ang. *last observation carried forward*)

\*wynik prawdopodobnie podany jako średnia±SD (brak takiej informacji w abstrakcie)

\*\*wartości podane w publikacjach referencyjnych

\*\*\*wartości obliczone przez wnioskodawcę

W przypadku monoterapii dla średniej redukcji liczby punktów względem wartości wyjściowych w skali AUA-SI/IPSS wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora w trzech badaniach: Ravish 2007, Li 2013 oraz Mohanty 2006. Dla analizowanego punktu końcowego ważnym aspektem jest istotność kliniczna, która w tym przypadku definiowana jest jako zmiana wyniku o 3-4 punkty. W przypadku monoterapii nie wykazano istotności klinicznej względem wartości wyjściowych jedynie w badaniu Ravish 2007 dla grupy FIN (zmiana wyniku o 2,67 pkt.). Należy jednak zwrócić uwagę, iż w przypadku porównania wyników pomiędzy analizowanymi grupami wykazane różnice istotne statystycznie nie były istotne klinicznie.

W badaniu Mohanty 2006, w którym stosowano terapię skojarzoną, dla analizowanego punktu końcowego wykazano różnicę istotną statystycznie względem wartości wyjściowych na korzyść wnioskowanej technologii medycznej. Po 6-ciu miesiącach obserwacji różnica między DUT a FIN osiągnęła istotność kliniczną (4,1 pkt.).

W badaniach, w których raportowano wyniki dla kilku okresów obserwacji (EPICS oraz Mohanty 2006) można zaobserwować zależność redukcji punktów w skali IPSS/AUA-SI od czasu, tj. im dłuższy okres obserwacji, tym większy spadek punktów względem wartości wyjściowych.

### Jakość życia w skali BII

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności badań porównujących dutasteryd z finasterydem stosowanych w analizowanym wskazaniu**

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia (miesiące)	Średnia wartość (±SD)				MD (95% CI)**	Wartość p**
			N	DUT	N	FIN		
<b>Monoterapia</b>								
Ocena dolegliwości chorych/jakości życia w skali BII	Ravish 2007	3	bd	-0,61	bd	-0,41	bd	bd

\*\*wartości podane w publikacjach referencyjnych

Średnia redukcja wyniku w skali BII względem wartości wyjściowych wynosiła -0,61 w grupie DUT i -0,41 w grupie FIN, a więc w obu grupach odnotowano zmniejszenie dolegliwości wynikających z BPH. Dla powyższego parametru nie podano informacji, czy różnice między grupami były istotne statystycznie.

W badaniu Li 2013 również oceniano jakość życia pacjentów (brak informacji w jaki sposób oceniano ten parametr). Wykazano różnicę IS ( $p < 0,01$ ), aczkolwiek nie podano informacji, na korzyść której interwencji była ona wykazana oraz w jaki sposób oceniano powyższy parametr.

### Zmiana objętości gruczołu krokowego

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności badań porównujących dutasteryd z finasterydem stosowanych w analizowanym wskazaniu

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia (miesiące)	Średnia wartość ( $\pm$ SD)				MD (95% CI)**	Wartość p**		
			N	DUT	N	FIN				
<b>Monoterapia</b>										
Średnia procentowa zmiana objętości gruczołu krokowego względem wartości początkowej <sup>^</sup>	EPICS	3	779	-18,3	781	-18,5	0,3 [-1,5; 2,1]	0,76		
		12	787	-26,3	788	-26,7	0,4 [-1,4; 2,3]	0,65		
	Ravish 2007	3	bd	-5,43	bd	-5,31	bd	>0,05		
	Li 2013	6	36	bd	36	bd	bd	<b>&lt;0,01</b>		
<b>Duoterapia (DUT i FIN w połączeniu z tamsulozyną)</b>										
Całkowita objętość gruczołu krokowego [ml]	Mohanty 2006	0 <sup>^^</sup>	50	41,1 ( $\pm$ 15,1)	MD=-6 ( $\pm$ 19,6) <sup>***</sup>	50	45,4 ( $\pm$ 22,5)	MD=-8,9 ( $\pm$ 27,5) <sup>***</sup>	2,9 [-6,4; 12,26] <sup>***</sup>	>0,05
		6	50	35,1 ( $\pm$ 12,5)		50	36,5 ( $\pm$ 15,8)			

<sup>^</sup> w badaniu EPICS przedstawiono adjustowaną średnią obliczaną z zastosowaniem metody LOCF (ang. *last observation carried forward*)

<sup>^^</sup>dane wejściowe

<sup>\*\*</sup>wartości podane w publikacjach referencyjnych

<sup>\*\*\*</sup>wartości obliczone przez wnioskodawcę

Jedyną różnicę istotną statystycznie dla oceny objętości gruczołu krokowego odnotowano w badaniu Li 2013 ( $p < 0,01$ ), aczkolwiek brak jest danych na korzyść której interwencji. W pozostałych badaniach nie wykazano różnic IS, a średnie zmiany względem wartości wyjściowych w obu grupach były porównywalne.

### Pozostałe punkty końcowe ocenianie w ramach AKL

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności badań porównujących dutasteryd z finasterydem stosowanych w analizowanym wskazaniu

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia (miesiące)	Średnia wartość ( $\pm$ SD)				MD (95% CI)**	Wartość p**
			N	DUT	N	FIN		
<b>Monoterapia</b>								
Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax <sup>8</sup> ) względem wartości wyjściowych [ml/s] <sup>^</sup>	EPICS	3	768	1,6	763	1,5	0,2 [-0,2; 0,5]	0,34
		6	781	2,0	782	1,6	0,3 [-0,0; 0,7]	0,059
		12	784	2,0	789	1,7	0,3 [-0,1; 0,7]	0,14
	Ravish 2007	3	bd	2,31	bd	1,79	bd	<b>&lt;0,05</b>
	Li 2013	6	36	bd	36	bd	bd	<b>&lt;0,01</b>
Średnia procentowa	EPICS	3	761	-40,3	760	-38,9	bd	bd
		12	789	-49,5	786	-47,7	bd	bd

<sup>8</sup> Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) jest miernikiem obiektywnym mikcji; w warunkach prawidłowych u mężczyzn przewyższa 15 ml/s

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia (miesiące)	Średnia wartość (±SD)				MD (95% CI)**	Wartość p**		
			N	DUT		N			FIN	
zmiana stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA) względem wartości początkowych	Li 2013	6	36	bd		36	bd	bd	>0,05	
<b>Duoterapia (DUT i FIN w połączeniu z tamsulozyną)</b>										
Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) względem wartości wyjściowych [ml/s]	Mohanty 2006	3	50	3,1 (±1,8)		50	2,7 (±3,7)	0,4 [-0,74; 1,54]***	>0,05	
		6	50	4,7 (±2,7)		50	2,9 (±3,7)	1,8 [0,53; 3,07]	<b>&lt;0,05</b>	
Swoisty antygen sterczowy (PSA)^^^		0^^^	50	2,0 (±1,4)	-0,5 (±1,76)***	50	2,3 (±2,2)	-0,2 (±2,97)***	-0,3 [-1,26; 0,66]***	>0,05
		6	50	1,5 (±1,1)		50	2,1 (±2,0)			

^w badaniu EPICS przedstawiono adjustowaną średnią obliczaną z zastosowaniem metody LOCF (ang. *last observation carried forward*)

^^w badaniu nie podano jednostki

^^^dane wejściowe

\*\*wartości podane w publikacjach referencyjnych

\*\*\*wartości obliczone przez wnioskodawcę

DUT stosowany w monoterapii wykazał istotne statystycznie zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego Qmax względem FIN ( $p < 0,05$ ) w badaniu Ravish 2007. W badaniu Li 2013 również zaobserwowano istotną statystycznie różnicę, jednak nie podano na korzyść której interwencji. W badaniu EPICS zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. W przypadku duoterapii w badaniu Mohanty 2006 odnotowano różnicę IS na korzyść DUT z tamsulozyną względem FIN z tamsulozyną dla okresu leczenia wynoszącego 6 miesięcy (w krótszym okresie obserwacji, tj. 3-miesięcznym nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic).

Dla punktu końcowego zmiana stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA), zarówno w mono- jak i duoterapii nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między DUT a FIN.

### Skuteczność praktyczna

W ramach analizy skuteczności praktycznej do niniejszej AKL postanowiono włączyć badania Desgrandchamps 2006, Matsukawa 2014, Shigehara 2016 oraz Chen 2007. W związku z dużą ilością ocenianych punktów końcowych poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki dla punktów końcowych istotnych z perspektywy ocenianego wskazania, tj. leczenia objawów BPH, a więc tych dotyczących oceny nasilenia objawów.

Zgodnie z wynikami badania Desgrandchamps 2006 stosowanie DUT przez okres 24 tygodni powoduje zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych o co najmniej 3 punkty w skali IPSS u 72,5% pacjentów.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla wybranych punktów końcowych w badaniu Desgrandchamps 2006**

Punkt końcowy	Okres leczenia (tygodnie)	DUT N=366	Wartość p
Średnia±SD wartość wyniku w skali IPSS	początek badania	15,3±6,4	-
	12	10,2±5,5	<b>&lt;0,001#</b>
	24	9,1±5,6	<b>&lt;0,001#</b>
Średnia±SD zmiana sumarycznego wyniku w skali IPSS	12	-5,2±5,7	<b>&lt;0,001</b>

Punkt końcowy		Okres leczenia (tygodnie)	DUT N=366	Wartość p
		24	-6,2±6,2	
Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych w skali IPSS [%]	łagodne (IPSS, 0–7)	początek badania	13	bd
		24	46	
	umiarkowane (IPSS, 8–19)	początek badania	59	
		24	48	
	poważne (IPSS, ≥20)	początek badania	28	
		24	6	
Poprawa oceny w skali IPSS o jedną kategorię <sup>^</sup> [%]		24	43	
Poprawa oceny w skali IPSS o dwie kategorie <sup>^</sup> [%]		24	7	
Pogorszenie oceny w skali IPSS o jedną kategorię <sup>^</sup> [%]		24	2	
Pogorszenie oceny w skali IPSS o dwie kategorie <sup>^</sup> [%]		24	0	
Zmiana wyniku w skali IPSS w domenie Q8 (jakość życia) względem wartości początkowej, średnia [95%CI]	punktowa	12	-1,4 [-1,6; -1,3]	<0,001
		24	-1,7 [-1,9; -1,6]	
	procentowa	12	-29,6 [-34,4; -24,8]	
		24	-38,7 [-44,1; -33,3]	
Zmiana wyniku w domenie BII względem wartości początkowej, średnia [95%CI]	punktowa	12	-2,0 [-2,3; -1,7]	<0,001
		24	-2,3 [-2,6; -2,0]	
	procentowa	12	-27,4 [-36,6; -18,1]	
		24	-34,9 [-41,7; -28,1]	
Zmiana oceny dolegliwości dokonywana przez pacjenta w skali VAS, średnia [95%CI]	punktowa	12	-17,8 [-20,2; -15,4]	<0,001
		24	-20,6 [-23,4; -17,9]	
	procentowa	12	-27,1 [-34,0; -20,3]	
		24	-15,1 [-44,0; -13,9]	

#względem wartości początkowej

<sup>^</sup>poprawa o jedną kategorię definiowana jako zmiana nasilenia objawów w skali IPSS z poważnego do umiarkowanego lub z umiarkowanego do łagodnego, poprawa o dwie kategorie 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.

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 DUT. Różnica ta była również istotna klinicznie (zmiana wyniku  $\geq 4$  punktów). Istotnie statystycznie różnice ( $p < 0,001$ ) zaobserwowano także dla zmiany wyniku względem wartości początkowej w skali IPSS dla pytania dotyczącego jakości życia, skali BII oraz VAS.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla wybranych punktów końcowych w badaniu Matsukawa 2014

Punkt końcowy	Okres leczenia (miesiące)	DUT N=97 średnia±SD	Wartość p względem wartości początkowej
Sumaryczny wynik w skali IPSS	wartość początkowa	17,6±6,1	-
	2	14,1±5,9	<0,001

Punkt końcowy		Okres leczenia (miesiące)	DUT N=97 średnia±SD	Wartość p względem wartości początkowej	
		6	11,3±5,8	<0,001	
		12	10,6±5,7		
<b>Zmiana sumarycznego wyniku w skali IPSS, średnia (%)</b>		12 miesiąc vs wartość początkowa	-7,0 (39,8%)	<0,001	
<b>Wynik w skali IPSS w zakresie jakości życia</b>		wartość początkowa	4,8±0,8	-	
		2	3,9±1,1	<0,001	
		6	3,2±1,1	<0,001	
		12	2,7±1,2	<0,001	
<b>Wynik w skali OABSS</b>		wartość początkowa	5,3±2,4	-	
		2	4,1±2,1	<0,001	
		6	3,6±2,1	<0,001	
		12	3,4±2,0	<0,001	
<b>Wynik w skali BII</b>		wartość początkowa	6,7±3,5	-	
		2	5,1±2,8	<0,001	
		6	3,8±2,8	<0,001	
		12	3,6±2,8	<0,001	
<b>Sumaryczny wynik w skali IPSS, n (%)</b>		<8	wartość początkowa	0 (0)	-
			12	37 (38,1)	
		≥8-<20	wartość początkowa	66 (68,1)	
			12	51 (52,6)	
		≥20	wartość początkowa	31 (32,0)	
			12	9 (9,3)	

W badaniu Matsukawa 2014 wykazano istotne statystycznie różnice ( $p<0,001$ ) względem wartości wyjściowych w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS, poprawy jakości życia mierzonej w skali IPSS oraz zmniejszenia dolegliwości pacjenta mierzonych w skalach OABSS i BII.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla wybranych punktów końcowych w badaniu Shigehara 2016**

Punkt końcowy	DUT średnia±SD		Wartość p
	wartość początkowa	12 miesiąc	
<b>Grupa 1; N=43</b>			
<b>Nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych w oparciu o skalę IPSS</b>	15,3±7,7	13,7±7,7	<b>0,0429</b>
<b>Oceny dolegliwości objawów choroby w oparciu o skalę OABSS</b>	5,6±3,7	4,9±3,1	0,0695
<b>Grupa 2; N=17</b>			
<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

W badaniu Shigehara 2016 pacjentów przydzielano do dwóch grup: chorzy, u których wykazano redukcję gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterydem na poziomie  $\geq 5\%$  byli przydzieleni do grupy 1, natomiast chorzy z redukcją  $< 5\%$  do grupy 2. W obu grupach zaobserwowano IS różnicę w redukcji nasilenia objawów mierzonych w skali IPSS względem wartości początkowych.

W badaniu Chen 2007 opisano przypadek 61-letniego mężczyzny z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, u którego stwierdzono krwiomocz występujący po stosunku płciowym. Początkowo u pacjenta zastosowano finasteryd w dawce 5 mg/dzień, jednak po 3 miesiącach nie zaobserwowano poprawy, w związku z czym pacjent otrzymał dutasteryd w dawce 0,5 mg/dzień. Po upływie miesiąca objawy ustąpiły i pacjent kontynuował leczenie dutasterydem. W publikacji nie przedstawiono danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla stosowania dutasterydu w porównaniu do finanasterydu w analizowanym wskazaniu

Działanie/zdarzenie niepożądane	Badanie	DUT n/N (%)	FIN n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*
Jakiegokolwiek	EPICS	396/813 (49)	409/817 (50)	0,97 [0,88; 1,07]	>0,05
	ARIA2001	44/57 (77)	38/55 (69)	1,12 [0,89; 1,42]	
	Li 2013	2/36 (5,5)	3/36 (8,3)	0,67 [0,14; 3,17]	
Ciężkie	EPICS	55/813 (7)	43/817 (5)	1,29 [0,88; 1,89]	
Związane z zastosowanym leczeniem	EPICS	140 (17)	161 (20)	0,87 [0,71; 1,07]	
	ARIA2001	17/57 (30)	16/55 (29)	1,03 [0,58; 1,81]	
Związane z zastosowanym leczeniem i prowadzące do wycofania z badania	EPICS	8/813 (1)	16/817 (2)	0,50 [0,22; 1,14]	
Prowadzące do wycofania z badania		38/813 (5)	35/817 (4)	1,09 [0,70; 1,70]	
Impotencja	EPICS	63/813 (8)	74/817 (9)	0,86 [0,62; 1,18]	
	ARIA2001	3/57 (5)	6/55 (11)	0,48 [0,14; 1,67]	
Spadek/zmiana libido	EPICS	41/813 (5)	50/817 (6)	0,82 [0,55; 1,23]	
	ARIA2001	6/57 (11)	7/55 (13)	0,83 [0,31; 2,21]	
Wirusowe infekcje układu oddechowego	EPICS	34/813 (4)	40/817 (5)	0,85 [0,55; 1,33]	
Infekcje ucha, nosa i gardła	ARIA2001	7/57 (12)	8/55 (15)	0,84 [0,34; 2,10]	
Ból głowy	EPICS	26/813 (3)	28/817 (3)	0,93 [0,56; 1,57]	
	ARIA2001	2/57 (4)	6/55 (11)	0,32 [0,08; 1,33]	
Zwroty głowy i zmęczenie	EPICS	25/813 (3)	22/817 (3)	1,14 [0,65; 1,99]	
Zawroty głowy	ARIA2001	4/57 (7)	2/55 (4)	1,93 [0,43; 8,78]	
Złe samopoczucie i zmęczenie		3/57 (5)	3/55 (5)	0,96 [0,23; 4,04]	
Ból mięśniowo-szkieletowy	EPICS	29/813 (4)	24/817 (3)	1,21 [0,72; 2,06]	
	ARIA2001	4/57 (7)	6/55 (11)	0,64 [0,20; 2,01]	
Zaburzenia ejakulacji	EPICS	14/813 (2)	14/817 (2)	1,00 [0,49; 2,06]	
Zaburzenia funkcji seksualnych		1/813 (<1)	2/817 (<1)	0,50 [0,07; 3,83]	
Ginekomastia		9/813 (1)	10/817 (1)	0,90 [0,38; 2,15]	
Nadciśnienie		19/813 (2)	16/817 (2)	1,19 [0,63; 2,28]	
Ostre zatrzymanie moczu		16/813 (2)	11/817 (1)	1,46 [0,69; 3,08]	
Zabieg chirurgiczny gruczołu krokowego		2/813 (<1)	1/817 (<1)	2,01 [0,26; 15,32]	
Zaburzenia parametrów laboratoryjnych ogółem		27/813 (4)	25/817 (3)	1,09 [0,64; 1,84]	
Zaburzenia funkcji wątroby		całkowita bilirubina $\geq 2,5 \times$ GGN	2/813 (<1)	0/817 (0)	Peto OR=7,44 [0,47; 118,96]
		alkaliczna fosfataza $> 1,5 \times$ GGN	5/813 (<1)	4/817 (<1)	1,26 [0,37; 4,31]
Zaburzenia hematologiczne		liczba płytek krwi $< 0,75 \times$ DGN	4/813 (<1)	5/817 (<1)	0,80 [0,23; 2,75]
		średnia objętość krwinki czerwonej $< 0,9 \times$ DGN	6/813 (<1)	7/817 (<1)	0,86 [0,30; 2,43]
		średnia objętość krwinki czerwonej $> 1,1 \times$ GGN	2/813 (<1)	2/817 (<1)	1,00 [0,18; 5,68]
		hemoglobina $< 0,75 \times$ DGN	0/813 (0)	2/817 (<1)	Peto OR=0,14



Działanie/zdarzenie niepożądane		Badanie	DUT n/N (%)	FIN n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*
					[0,008; 2,17]	
Poziom glukozy	< 0,7 x DGN		1/813 (<1)	2/817 (<1)	0,50 [0,07; 3,83]	
	> 1,75 x GGN		4/813 (<1)	4/817 (<1)	1,00 [0,28; 3,65]	

DGN – dolna granica normy; GGN – górna granica normy

\*wartości obliczone przez wnioskodawcę

Analiza bezpieczeństwa stosowania DUT wykazała brak IS różnic względem wybranego komparatora FIN. Jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie DUT i FIN odpowiednio 49% i 50% (EPICS), 77% i 69% (ARIA2001) oraz 5,5% i 8,3% (Li 2013). Powyższe wyniki są bardzo rozbieżne, jednak należy przypuszczać, że odsetki podane w badaniach EPICS oraz ARIA2001 są najbardziej wiarygodne, gdyż badanie Li 2013 nie jest dostępne w postaci pełnotekstowej, a jedynie w formie abstraktu, w związku z czym możliwość wnioskowania na jego podstawie jest ograniczona.

Ciężkie działania/zdarzenia niepożądane raportowane były jedynie w badaniu EPICS i wystąpiły u 7% chorych w grupie DUT oraz u 5% chorych w grupie FIN, a więc nieznacznie częściej w grupie stosującej wnioskowaną technologię medyczną.

Do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych należały impotencja, spadek libido, infekcje układu oddechowego, bóle głowy, zawroty głowy, bóle mięśniowo-szkieletowe, jednak dotyczyły one niewielkiego odsetka badanych (~10%).

W publikacjach Ravish 2007 oraz Mohanty 2006 informacje o bezpieczeństwie stosowania dutasterydu przedstawiono jedynie w formie opisowej. Do najczęściej zgłaszanych działań/zdarzeń niepożądanych w badaniu Ravish 2007 należały: infekcje ucha/nosa/gardła, złe samopoczucie, zmęczenie, bóle głowy, ból mięśniowo-szkieletowy i zawroty głowy występujące zarówno w grupie DUT, jak i FIN. Z kolei w badaniu Mohanty 2006 nie podano szczegółowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii medycznych, aczkolwiek stwierdzono, że były one dobrze tolerowane przez chorych zarówno w grupie DUT+TAM i FIN+TAM.

W części badań oceniających skuteczność praktyczną dutasterydu przedstawiano także wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej. W publikacji Desgrandchamps 2006 u 39% pacjentów odnotowano co najmniej jedno działanie/zdarzenie niepożądane. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem raportowano u 19% pacjentów, z czego najczęstsze były zaburzenia erekcji (7%), spadek libido (4%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (4%). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania DUT przedstawione w badaniu Matsukawa 2014 dotyczyły odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań/zdarzeń niepożądanych (2,1%). Dodatkowo raportowano zaburzenia ze strony piersi (n=1), zaburzenia ejakulacji (n=1) oraz zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania i leczenia chirurgicznego (n=1).

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki badań o niższej wiarygodności, z czego w ramach niniejszej AKL postanowiono przedstawić badania Hagerty 2004 i Kaplan 2012 (uzasadnienie wyboru znajduje się w rozdz.4.1.3).

Badanie Hagerty 2004 nie jest dostępne w postaci pełnotekstowej, w związku z czym dane dotyczące skuteczności DUT pochodzą z abstraktu. Po trzech miesiącach terapii w grupie pacjentów stosujących DUT zaobserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie wyniku w skali AUA-SI w porównaniu do grupy stosującej FIN. Spadek o 1 punkt w skali odnotowano u 30% badanych w grupie DUT vs 18% w grupie FIN, spadek o 2 punkty: 12% w grupie DUT vs 4% w grupie FIN oraz spadek o 3 punkty: 2% w grupie DUT vs 1% w grupie FIN. Brak zmian w wyniku stwierdzono u 57% w grupie DUT oraz 77% w grupie FIN. Oszacowana różnica pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów z poprawą w skali AUA-SI wynosiła 20% (95% CI: 7,5%; 32,5%; p<0,0016). Nie podano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa.

W badaniu Kaplan 2012 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem DUT i FIN w odniesieniu do średniej zmiany wyniku w skali IPSS po 5 latach względem wartości początkowej, a wyniki osiągnięte w poszczególnych grupach były porównywalne: w grupie DUT wynik w skali IPSS wynosił średnio 9,9 pkt ( $\pm 2,4$ ), natomiast w grupie FIN 9,6 pkt ( $\pm 2,6$ ). Dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują na gorszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora. Wykazano istotną statystycznie różnicę (p<0,05) na niekorzyść DUT dla odsetka pacjentów przedwcześnie przerywających leczenie z powodu

działań/zdarzeń niepożądanych (57,5% DUT vs 42,6% FIN). W grupie DUT w porównaniu do grupy FIN jako przyczyny do wycofania z badania podawano m.in.: zaburzenia erekcji (7,1% vs 3,6%), zaburzenia ejakulacji (4,7% vs 3,6%), spadek libido (5,2% vs 3,1%), aczkolwiek różnice te nie były IS. W badaniu dodatkowo oceniano nasilenie zaburzeń erekcji na podstawie kwestionariusza IIEF (ang. *International Index of Erectile Function*), który zawiera pytania dotyczące erekcji, satysfakcji ze stosunku płciowego, orgazmu, popędu seksualnego, ogólnego zadowolenia – im niższy wynik tym większe zaburzenia funkcji seksualnych. Zaobserwowano IS różnicę ( $p < 0,05$ ) dla redukcji wyniku oceny funkcji seksualnych wg kwestionariusza IIEF względem wartości początkowej po 5 latach leczenia na korzyść DUT (średnio  $-3,9 \pm 2,1$  w grupie DUT vs  $-2,7 \pm 1,7$  w grupie FIN).

W AKL wnioskodawcy uwzględniono także badania, w których oceniano ryzyko ostrego zatrzymania moczu oraz konieczność leczenia chirurgicznego, zatem odnoszące się do drugiego z zarejestrowanych wskazań, nieujętego w złożonym wniosku refundacyjnym. Biorąc pod uwagę, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, refundacja prawdopodobnie obejmie również populację pacjentów z drugim z zarejestrowanych wskazań (zmniejszanie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego), zdecydowano się również przedstawić główne wnioski dotyczące punktów końcowych istotnych dla tego wskazania. Wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego następujące badania oceniające powyższe punkty końcowe: Kuiper 2016, Issa 2007, Cindolo 2013, Cindolo 2013a, Fenter 2008, aczkolwiek należy podkreślić, iż w badaniach tych brak jest wyszczególnienia jaki alfa-bloker stosowano w skojarzeniu z dutasterydem, a także w części badań podawano wyniki łącznie dla mono- i duoterapii. W przypadku zmniejszania ryzyka ostrego zatrzymania moczu wykazano istotną statystycznie przewagę dutasterydu nad finasterydem w retrospektywnych badaniach Issa 2007 (DUT oraz FIN stosowane w połączeniu z alfa-blokerem) oraz Fenter 2008 (DUT i FIN stosowane w mono- lub duoterapii bez wyszczególnienia wyników dla poszczególnych schematów terapeutycznych). Oba badania przeprowadzone były na dużej grupie pacjentów w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok (Issa 2007:  $N=1\ 992$ ; Fenter 2008:  $N=5\ 090$ ), aczkolwiek w badaniu Issa 2007 rozkład pacjentów w poszczególnych grupach był nierównomierny (DUT=366 oraz FIN=1 626). Dla zmniejszania ryzyka leczenia zabiegowego wykazano istotną statystycznie przewagę dutasterydu nad finasterydem w retrospektywnych badaniach Kuiper 2016, Cindolo 2013, Cindolo 2013b oraz Fenter 2008 (we wszystkich badaniach DUT i FIN stosowane były w mono- lub duoterapii). Również w przypadku powyższych badań liczebność pacjentów była reprezentatywna, a okres obserwacji wynosił co najmniej 1 rok. Szczegółowa charakterystyka oraz wyniki z wymienionych powyżej badań znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 14.6.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### ChPL Adadut

Nie odnotowano działań niepożądanych występujących bardzo często ( $>1/10$ ) podczas stosowania dutasterydu zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z tamsulozyną.

Do działań niepożądanych dutasterydu stosowanego w monoterapii występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należy zaliczyć zaburzenia układu rozrodczego i piersi, takie jak: impotencja, zmniejszenie libido, zaburzenia wytrysku nasienia, zaburzenia piersi (w tym tkliwość i/lub powiększenie piersi).

Podczas stosowania dutasterydu w skojarzeniu z tamsulosyną działania niepożądane występujące często to: zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy), zaburzenia układu rozrodczego i piersi (zaburzenia wytrysku nasienia, impotencja, zmniejszenie libido, zaburzenia piersi – w tym tkliwość i powiększenie piersi).

Dutasteryd jest przeciwwskazany u kobiet. Jako inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy, dutasteryd hamuje przekształcanie testosteronu do dihydrotestosteronu, co może potencjalnie hamować rozwój narządów zewnętrznych płodu. Stwierdzono niewielkie stężenia dutasterydu w nasieniu mężczyzn przyjmujących dutasteryd w dawce dobowej 0,5 mg. Wpływ na płód przy kontakcie ciężarnej z nasieniem mężczyzny stosującego dutasteryd jest nieznan.

Wyniki badania REDUCE z udziałem mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem raka gruczołu krokowego wykazały większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 8-10 punktów w skali Gleasona u pacjentów leczonych dutasterydem w porównaniu z grupą placebo. Jednak związek pomiędzy dutasterydem a nowotworem o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny. Pacjenci przyjmujący dutasteryd powinni być regularnie badani pod względem ryzyka raka gruczołu krokowego.

Dutasteryd wchłaniany jest przez skórę, dlatego kobiety, dzieci i młodzież muszą unikać kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami.

W ChPL Adadutu zwrócono uwagę na zmniejszanie średniego stężenia PSA o około 50% po 6 miesiącach terapii dutasterydem, aczkolwiek nie przekłada się to na zmniejszanie ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego, w związku z czym zaleca się oznaczenie stężenia PSA przed rozpoczęciem leczenia oraz stałe jego monitorowanie, przy czym po 6-ciu miesiącach należy wyznaczyć nowe stężenie wyjściowe PSA.

## FDA

W komunikacie FDA<sup>9</sup> podano informacje istotne dla klinicystów – w dużych randomizowanych badaniach dotyczących stosowania inhibitorów 5- $\alpha$ -reduktazy (finasteryd, dutasteryd w dawkach dobowych odpowiednio 5 mg, 0,5 mg) w łagodnym przerostie prostaty (PCPT, REDUCE) zaobserwowano wzrost zachorowań na raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości przy jednoczesnym spadku zachorowań na raka prostaty ogółem.

### Wskazówki FDA dla klinicystów

Dutasteryd (preparat Avodart) jest przeciwwskazany w następujących grupach: ciężarne, kobiety w wieku rozrodczym, dzieci, pacjenci, którzy prezentowali istotną nadwrażliwość na preparat Avodart lub inny inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy. Kapsułki nie powinny być dotykane przez ciężarne i kobiety w wieku rozrodczym ze względu na fakt przenikania dutasterynu przez skórę. Mężczyźni przyjmujący dutasteryd (preparat Avodart) nie powinni oddawać krwi przez okres 6 miesięcy po odstawieniu leku ze względu na utrzymujące się minimalne stężenia leku we krwi w okresie 4 – 6 miesięcy po odstawieniu. Wpływ dutasterynu na jakość nasienia był oceniany u zdrowych ochotników w wieku 18 – 52 lat (dutasteryd *versus* placebo odpowiednio n=27 *versus* n=23) przez 52 tygodnie kuracji i *follow-up* trwający 24 tygodnie. W 52 tygodniu odnotowano spadek całkowitej liczby plemników, objętości nasienia oraz ruchomości plemników. Po 24 tygodniach *follow-up* całkowita liczba plemników w grupie otrzymującej dutasteryd nadal pozostawała obniżona. Jednakże nie jest znany rzeczywisty wpływ na płodność, pomimo działania dutasterynu na jakość nasienia.

## Health Canada<sup>10</sup>

Na stronie Health Canada odnaleziono raport z 2011 r., w którym przedstawiono informacje na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości w związku ze stosowaniem dutasterynu lub finasterydu.

## Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database<sup>11</sup>

Poza wymienionymi powyżej działaniami niepożądanymi w bazie Canada Vigilance odnaleziono pojedyncze zdarzenia nieujęte w ChPL i innych źródłach. Do wyżej wymienionych zdarzeń należał przypadek mężczyzny (data zgłoszenia – 07.03.2014), lat 54, który stosował dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną. U pacjenta rozwinęły się głównie objawy dotyczące oczu (wysięk w komorze przedniej, obrzęk gałki ocznej, zapalenie tęczówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, ropostek, synechiae, przekrwienie gałki ocznej, rozmycie widzenia, zmniejszenie ostrości wzroku), ból głowy, ból pleców, owrzodzenia języka.

Ponadto zgłoszono jeden przypadek (07.04.2017) obrzęku naczynioruchowego, obrzęku warg i jamy ustnej, obrzęków obwodowych i pokrzywki u 70-letniego mężczyzny zażywającego dutasteryd w monoterapii.

Poza tym zgłaszano przypadki nudności, wymiotów, bólów brzucha, wysypek, bólu pęcherza moczowego, zatrzymania moczu, krwiomoczu, bólu narządów płciowych, skrzywienia prącia.

## Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb<sup>12</sup>

Odnaleziono raport z 2011 roku, w którym podane są trzy przypadki bólu jąder, który wystąpił w ciągu 1 – 3 dni po rozpoczęciu terapii. U jednego z pacjentów ból ustąpił po odstawieniu leku. Drugi z pacjentów kontynuował terapię, co przełożyło się na utrzymywanie się bólu jąder.

## URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnotowano raportów dotyczących działań lub zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem dutasterynu.

<sup>9</sup> <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm258314.htm>, data dostępu: 02.03.2018 r.

<sup>10</sup> [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), data dostępu: 26.03.2018 r.

<sup>11</sup> <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/arquery-rechercheei/index-eng.jsp>, data dostępu: 26.03.2018 r.

<sup>12</sup> <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=G04CB02&drug=AVODART+%28DUTASTERIDE%29>, data dostępu: 26.03.2018 r.

Podsumowując: częste działania niepożądane wymienione w ChPL Adadut pokrywają się z działaniami/zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniach. Dodatkowo komunikaty pochodzące ze stron FDA oraz Health Canada zwracają uwagę na zwiększone ryzyko występowania raka gruczołu krokowego u mężczyzn stosujących inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy.

### 4.3. Komentarz Agencji

W ramach niniejszej AKL przedstawiono wyniki badań RCT: EPICS, Ravish 2007, Li 2013, Mohanty 2006, dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa włączono randomizowane badanie ARIA2001. Badania o niższej wiarygodności Hagerty 2004 i Kaplan 2012 zostały opisane skrótowo w rozdz. 4.2.2.1, natomiast w ramach skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki badań Desgrandchamps 2006, Matsukawa 2014, Shigehara 2016 oraz Chen 2007.

Należy zwrócić uwagę, że w kontekście analizowanego wskazania, tj. w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, najistotniejsze jest omówienie wyników skuteczności klinicznej dotyczących zmiany nasilenia objawów oraz jakości życia mierzonych w skalach IPSS/AUA-SI czy też w skali BII, a więc bezpośrednio odnoszących się do nasilenia objawów. Potwierdza to także otrzymana przez Agencję opinia przedstawiciela organizacji pacjentów, Prezesa Głównego Zarządu Stowarzyszenia „Gladiator” – Tadeusza Włodarczyka, w której zwrócono uwagę, iż *„łagodny przerost prostaty niesie za sobą uciążliwość w postaci częstomoczu w ciągu dnia, a szczególnie w nocy”*. Częstomocz jest jednym z parametrów ocenianych w skali IPSS/AUA-SI, a więc jest to punkt końcowy najlepiej odzwierciedlający nasilenie objawów łagodnego rozrostu prostaty.

Istotnie statystycznie różnice dla punktu końcowego oceniającego zmiany nasilenia objawów w skali IPSS/AUA-SI na korzyść dutasterydu w porównaniu z finasterydem odnotowano w badaniach Ravish 2007 i Li 2013 (monoterapia) oraz Mohanty 2006 (terapia skojarzona z tamsulozyną). Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku monoterapii zaobserwowane różnice między DUT a FIN nie były istotne klinicznie (istotność kliniczna definiowana jest jako zmiana wyniku w skali IPSS o 3-4 punkty). W przypadku terapii skojarzonej zaobserwowana różnica osiągnęła istotność kliniczną dopiero w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, a dla okresu obserwacji 3 miesiące nie była istotna klinicznie (-4,1 dla 6 miesięcy, -2,1 dla 3 miesięcy obserwacji). Mimo braku istotności klinicznej zaobserwowanych różnic w monoterapii DUT vs FIN, wyniki badań sugerują, że stosowanie DUT w monoterapii korzystnie wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów – zaobserwowana zmiana względem stanu wyjściowego była istotna klinicznie we wszystkich badaniach (od -3,6 do -6,7 w zależności od badania). W terapii skojarzonej korzyści dla pacjenta w zakresie tego punktu końcowego zdają się być większe niż przypadku monoterapii (zmiana względem stanu wyjściowego wyniosła -6,9 dla 3-miesięcznego okresu obserwacji oraz -10,4 dla 6-miesięcznego okresu obserwacji). Niemniej jednak należy zachować ostrożność w wyciąganiu tego typu wniosków biorąc pod uwagę, że z włączonych badań RCT tylko jedno dotyczyło terapii skojarzonej.

W badaniu Ravish 2007 jakość życia oceniano także w skali BII. Zarówno w grupie DUT jak i w grupie FIN odnotowano zmniejszenie dolegliwości wynikających z BPH względem stanu wyjściowego (-0,61 w grupie DUT i -0,41 w grupie FIN), jednakże brak informacji o tym, czy różnice między DUT a FIN były istotne statystycznie.

W przypadku badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, prospektywnego badania Hagerty 2004 i retrospektywnego badania Kaplan 2012, jedynie w pierwszym badaniu odnotowano różnicę IS na korzyść DUT względem FIN (oba w monoterapii) w zakresie zmiany nasilenia objawów mierzonej w skali IPSS/AUA-SI. W badaniu Kaplan 2012 redukcja nasilenia objawów względem stanu wyjściowego była porównywalna w obu grupach.

W badaniach dotyczących skuteczności praktycznej DUT stosowanego w monoterapii wykazano IS różnice względem wartości wyjściowych w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS (Desgrandchamps 2006, Matsukawa 2014, Shigehara 2016). Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu Shigehara 2016 zaobserwowana różnica względem stanu wyjściowego była istotna klinicznie tylko w przypadku chorych, u których wykazano podczas leczenia dutasterydem redukcję gruczołu krokowego <5%.

Wyniki powyższych badań nie wykazują jednoznacznie przewagi DUT nad FIN w zakresie poprawy jakości życia. Również w przypadku zmiany objętości gruczołu krokowego czy też stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA), zarówno w mono- jak i duoterapii nie zaobserwowano różnic IS. Z kolei dla punktu końcowego oceniającego maksymalny przepływ cewkowy Q<sub>max</sub> odnotowano różnicę IS na korzyść DUT, aczkolwiek tylko w dwóch badaniach – oceniającym DUT w monoterapii (Ravish 2007) oraz w duoterapii (Mohanty 2006), z czego w badaniu Mohanty 2006 różnica w wynikach osiągnęła istotność statystyczną dopiero po dłuższym okresie obserwacji, tj. 6 m-cy. Znaczenie może mieć stosowanie DUT w terapii skojarzonej, ale biorąc pod uwagę, że

tylko jedno z włączonych badań RCT dotyczyło duoterapii, takie wnioski należy traktować z dużą ostrożnością. Być może pewne znacznie ma czas trwania terapii – w badaniach w których podano wyniki dla różnych okresów obserwacji, redukcja nasilenia objawów zdaje się być większa wraz z czasem trwania leczenia.

W ramach analizy bezpieczeństwa liczbę zgonów pacjentów spowodowanych ciężkimi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi raportowano jedynie w badaniu EPICS, w którym odnotowano 9 zgonów (niecałe 1,9%). Dla porównania DUT z FIN wykazano brak różnic IS w ocenie profilu bezpieczeństwa, a częstość występowania poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych w obu grupach była porównywalna. Najczęściej raportowanymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi były impotencja, spadek libido, infekcje układu oddechowego, bóle głowy, zawroty głowy, bóle mięśniowo-szkieletowe, co jest zbieżne z częstymi działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL Adadut. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Adadut zwrócono także uwagę na zmniejszanie średniego stężenia PSA o około 50% po 6 miesiącach terapii dutasterydem, aczkolwiek nie przekłada się to na zmniejszanie ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego, w związku z czym zaleca się oznaczenie stężenia PSA przed rozpoczęciem leczenia oraz stałe jego monitorowanie, przy czym po 6-ciu miesiącach należy wyznaczyć nowe stężenie wyjściowe PSA. W odnalezionych komunikatach dotyczących bezpieczeństwa stosowania dutasterydu zwracano uwagę na zwiększone ryzyko występowania raka gruczołu krokowego.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono także badania, w których oceniano ryzyko ostrego zatrzymania moczu oraz konieczność leczenia chirurgicznego, zatem odnoszące się do drugiego z zarejestrowanych wskazań, nieujętego w złożonym wniosku refundacyjnym (również analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono z uwzględnieniem obu wskazań). W niniejszej analizie skupiono się na wynikach dotyczących wskazania zgodnego ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. Jednakże biorąc pod uwagę, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, refundacja prawdopodobnie obejmie również populację pacjentów z drugim z zarejestrowanych wskazań (zmniejszanie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego), w ramach niniejszego komentarza Agencji zdecydowano się również przedstawić główne wnioski dotyczące punktów końcowych istotnych dla tego wskazania. W przypadku zmniejszania ryzyka ostrego zatrzymania moczu wykazano istotną statystycznie przewagę dutasterydu nad finasterydem w retrospektywnych badaniach Issa 2007 (DUT oraz FIN stosowane w połączeniu z alfa-blokerem) oraz Fenter 2008 (DUT i FIN stosowane w mono- lub duoterapii, bez wyszczególnienia wyników dla poszczególnych schematów terapeutycznych). Dla zmniejszania ryzyka leczenia zabiegowego wykazano istotną statystycznie przewagę dutasterydu nad finasterydem w retrospektywnych badaniach Kuiper 2016, Cindolo 2013, Cindolo 2013b oraz Fenter 2008 (we wszystkich badaniach DUT i FIN stosowane były w mono- lub duoterapii). Wnioskując na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, iż w części badań dutasteryd stosowany w mono- lub duoterapii wykazuje przewagę nad finasterydem stosowanym w mono- lub duoterapii w zakresie redukcji ryzyka ostrego zatrzymania moczu oraz zmniejszania ryzyka konieczności leczenia zabiegowego. Należy jednak podkreślić, iż różnice IS dla obu ocenianych parametrów nie występowały w każdym badaniu, podobnie jak w głównych badaniach włączonych do niniejszej AKL oceniających m.in. nasilenie objawów mierzonych w skali IPSS/AUA-SI. W związku z powyższym nie można jednoznacznie potwierdzić przewagi DUT nad FIN w zakresie ocenianych parametrów. Szczegółowa charakterystyka oraz wyniki z wymienionych powyżej badań znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 14.6.

Wyniki metaanaliz sieciowych (Yin 2015, Yuan 2015) wskazują na porównywalną skuteczność DUT względem FIN w analizowanym wskazaniu, aczkolwiek w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze stron dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS wykazano IS przewagę DUT nad FIN (Yin 2015). W opracowaniu Conte 2012 wskazano na wyższą skuteczność DUT względem FIN w zakresie zmniejszania ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. W pozostałych pracach przeglądowych, w których oceniano skuteczność DUT wykazano, iż terapia dutasterydem jest skuteczna w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Część publikacji wskazuje, iż stosowanie DUT w kombinacji z tamsulozyną może prowadzić do lepszych efektów terapeutycznych niż stosowanie obydwu leków w monoterapii (Park 2014, Thomson 2005, Wu 2013, Dolder 2006, Keating 2012). Uwzględnione opracowania wtórne potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa DUT, aczkolwiek istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych (Wu 2014).

Do głównych ograniczeń AKL należy zaliczyć niską jakość badań włączonych do przeglądu. W niektórych nie podawano dokładnej charakterystyki pacjentów, a więc nie jest do końca jasne czy populacja z badań odpowiada populacji wnioskowanej. Również w części badań nie podawano wartości wyjściowych dla ocenianych punktów końcowych, liczebności pacjentów, czy też informacji o bezpieczeństwie stosowania ocenianej technologii medycznej. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia oraz wcześniejszy opis wyników badań, dutasteryd stosowany w mono- i duoterapii wykazuje skuteczność w leczeniu BPH, aczkolwiek nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie jego wyższości nad wybranym komparatorem – finasterydem.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena opłacalności dutasterydu (Adadut) stosowanego w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię, tj. dutasteryd (0,5 mg/d), porównano z finasterydem (5 mg/d).

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz łączną perspektywę płatnika publicznego i pacjentów.

##### Horyzont czasowy

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych przyjęto horyzont czasowy długości 5,25 roku.

##### Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

W analizie wnioskodawcy nie wykorzystano modelu Markowa – nie rozpatrywano prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami. Modelowanie dotyczyło analizy kosztów, użyteczności oraz naturalnego przebiegu choroby, tj. ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego, w założonym horyzoncie czasowym.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

W analizie użyteczności kosztów uwzględniono wyniki z AKL przeprowadzonej w populacji pacjentów z BPH. Na podstawie badań Ravish 2007 oraz Mohanty 2006 stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami (dutasteryd vs. finasteryd) w zakresie zmiany wartości punktowej w skali IPSS. W badaniu Ravish pacjenci stosowali DUT lub FIN w monoterapii, różnica w punktacji IPSS wyniosła -1,66 ( $p < 0,05$ ) po 12 tygodniach leczenia. Natomiast w badaniu Mohanty 2006 pacjenci stosowali DUT lub FIN w duoterapii z tamsulozyną, różnica w punktacji IPSS wyniosła -2,10 ( $p < 0,05$ ) po 12 tygodniach leczenia oraz -4,10 ( $p < 0,001$ ) po 24 tygodniach leczenia.

W analizie wykorzystano również wyniki badania Kuiper 2016, w którym oceniano ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu oraz ryzyko zabiegu chirurgicznego. Jak wskazano w rozdz. 4 niniejszej AWA powyższe punkty końcowe nie do końca odpowiadają wnioskowanemu wskazaniu.

##### Uwzględnione koszty

Cenę hurtową produktu leczniczego Adadut obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (Adamed sp. z o.o.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Cenę detaliczną preparatu obliczono uwzględniając marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji (lek miałby być wydawany pacjentom z 30% odpłatnością), przy założeniu refundacji w ramach grupy limitowej „77.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy”

oraz braku zmiany leku wyznaczającego limit w tej grupie – od 1.03.2018 r. jest to produkt leczniczy Adaster (finasteryd, tabl. powlekane 5 mg, 90 szt.).

**Tabela 22. Koszty produktu leczniczego Adadut oraz Adaster**

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CH [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDN [zł]	WDS [zł]
<b>Adadut</b>								
30 kaps.								
90 kaps.								
<b>Adaster – podstawa limitu grupy 77.0</b>								
90 kaps.	-	66,42	69,74	81,21	81,21	R	71,61	9,60

**CZN** – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CH** – cena hurtowa; **CD** – cena detaliczna, **WLF** – wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności; **WDN** – wysokość dopłaty NFZ; **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, **R** – ryczałt

W analizie uwzględniono również bezpłatny dostęp do leku dla pacjentów w ramach projektu Leki 75+, przyjmując że stanowią oni 17,4% populacji docelowej (na podstawie Ząbkowski 2014). Przy obliczaniu średniego kosztu jednostkowego dutasterydu wykorzystano także informację o udziałach w rynku poszczególnych prezentacji (opak. 30 kaps. - [redacted] opak. 60 kaps. - [redacted]).

Koszt komparatora został oszacowany z uwzględnieniem poziomu refundacji finasterydu w okresie styczeń – listopad 2017 r. na podstawie komunikatu DGL NFZ.

Zestawienie kosztów leków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23. Zestawienie kosztów leków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy**

Preparat	Średni ważony koszt jednostkowy [zł/1mg]			Średni ważony koszt 1 DDD** [zł]			Średni koszt terapii w przyjętym horyzoncie czasowym* [zł]		
	Perspektywa								
	NFZ	pacjenta	wspólna	NFZ	pacjenta	wspólna	NFZ	pacjenta	wspólna
Dutasteryd									
Finasteryd	0,1655	0,0327	0,1982	0,8275	0,1635	0,9910	959,98	190,01	1 149,99

\* tj. 5,25 roku

\*\* szacunek własny, DDD DUT = 0,5 mg/d, DDD FIN = 5 mg/d

Oszacowany średni ważony koszt 1 DDD dutasterydu, z perspektywy wspólnej jest o [redacted] droższy od 1 DDD finasterydu, natomiast z perspektywy pacjenta o [redacted]. Z kolei z perspektywy NFZ DUT jest tańszy od FIN o [redacted]. Różnica ta wynika z poziomu odpłatności obu leków – FIN jest refundowany w ramach ryczałtu, natomiast DUT kwalifikuje się do odpłatności 30%, przez co pacjent będzie ponosić większe koszty farmakoterapii dutasterydem.

Na podstawie publikacji Ząbkowski 2014 przyjęto, że u 67,6% chorych stosowana jest terapia skojarzona 5-ARI z blokerem receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych. Odsetek wykorzystania poszczególnych substancji czynnych również zaczerpnięto z publikacji źródłowej, natomiast ich ceny zostały oszacowane na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.13) oraz komunikatu DGL NFZ. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 24. Zestawienie odsetka wykorzystania i kosztów blokerów receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych**

Blokier receptorów $\alpha$ -adrenergicznych	DDD [mg/d]	% wykorzystania	Koszt 1 mg	
			NFZ	pacjent
Alfuzosinum	7,5	6,8	0,0860	0,0223
Doxazosinum	4,0	43,9	0,1884	0,0642
Tamsulosinum	0,4	47,1	0,9140	0,2549
Terazosinum	5,0	2,2	0,1732	0,1314

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych w analizie uwzględniono także dodatkowe koszty powstające w przebiegu łagodnego rozrostu stercza, w postaci:

- porad ambulatoryjnych i USG układu moczowego
- suplementów diety
- antybiotykoterapii
- zabiegów drenażu pęcherza moczowego, założenia i wymiany cewnika do pęcherza moczowego w przypadku wystąpienia AUR
- hospitalizacji związanej z leczeniem zabiegowym.

Zestawienie dodatkowych kosztów leczenia BPH, uwzględnionych w analizie wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25. Zestawienie dodatkowych kosztów leczenia BPH uwzględnionych w analizie wnioskodawcy**

Rodzaj kosztu	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
	Wartość [zł]	95% CI [zł]	Wartość [zł]	95% CI [zł]
Średni roczny koszt dodatkowej opieki bez AUR i leczenia zabiegowego	116,25	38,52 – 236,15	7,69	0,19 – 28,36
Średni koszt leczenia epizodu AUR	155,57	152,50 – 158,67	2,25	0,06 – 8,30
Średni koszt leczenia zabiegowego	3 902,27	3 897,67 – 3 914,97	6,75	0,17 – 24,90

**AUR** – ostre zatrzymanie moczu (ang. *Acute urinary retention*)

Średnie roczne częstotliwości występowania AUR oraz konieczność leczenia zabiegowego podczas leczenia FIN, zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej, oszacowano na podstawie wyników badania Kuiper 2016. Dla DUT współczynniki te zredukowano o HR wynoszący 0,73 w monoterapii i 0,85 w terapii skojarzonej dla leczenia zabiegowego, natomiast dla AUR przyjęto brak różnic. Wartości przyjęte w analizie wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26. Średnie roczne częstotliwości występowania zdarzeń**

Zdarzenie	FIN		DUT	
	Częstość występowania		HR (DUT vs. FIN)	
	monoterapia (95% CI)	terapia skojarzona (95% CI)	monoterapia (95% CI)	terapia skojarzona (95% CI)
AUR	0,0051 (0,0031-0,0083)	0,0050 (0,0034-0,0072)	1	1
Leczenie zabiegowe	0,0275 (0,0222-0,0339)	0,0561 (0,0503-0,0627)	0,73 (0,54-0,98)	0,85 (0,74-0,97)

**AUR** – ostre zatrzymanie moczu (ang. *Acute urinary retention*), **DUT** – dutasteryd, **FIN** – finasteryd, **HR** – hazard ratio

### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd badań zawierających użyteczności w populacji dorosłych z BPH. Na podstawie publikacji Fourcade 2012 przyjęto wartości użyteczności zestawione w poniższej tabeli.

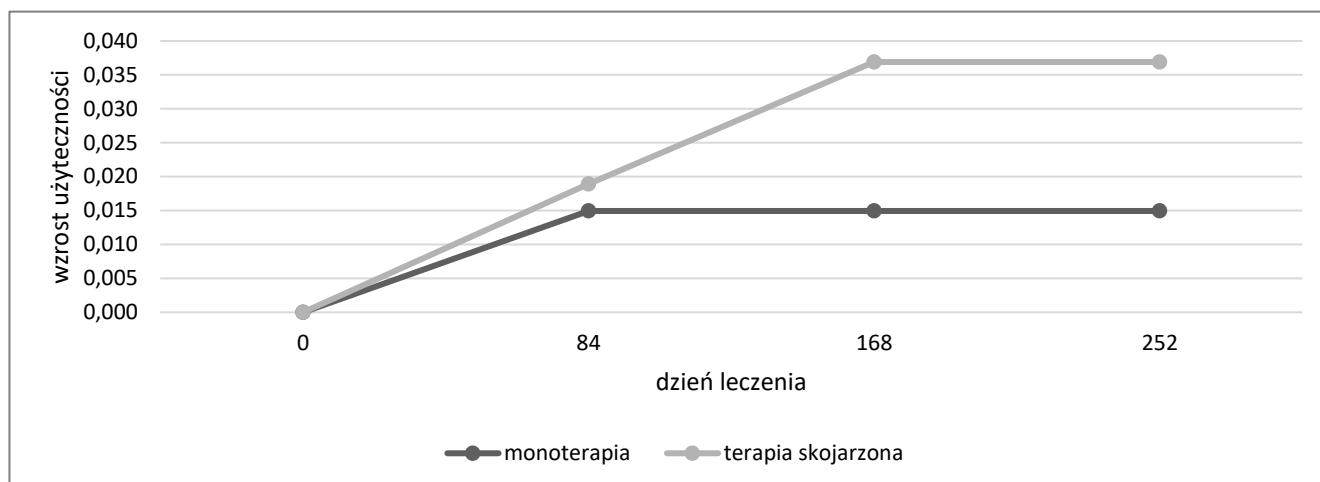
**Tabela 27. Wartości użyteczności z publikacji Fourcade 2012 przyjęte w modelu**

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość
Stan przed rozpoczęciem terapii (baseline)	EQ-5D	0,84
Zmiana o 1 pkt w skali IPSS	EQ-5D	±0,009
Kolejny rok życia	EQ-5D	-0,006

Na podstawie wyników badań Ravish 2007 oraz Mohanty 2006 przyjęto, że wzrost użyteczności na skutek stosowania dutasterydu trwa 12 tygodni w monoterapii i 24 tygodnie w terapii skojarzonej z tamsulozyną (po tym okresie użyteczność przyjmie wartość stałą) i jest wynikiem spadku punktacji w skali IPSS.



Rysunek 1. Wykres wzrostu wagi użyteczności w horyzoncie analizy określonego na podstawie zmiany IPSS



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Z uwagi na wątpliwości co do wskazania przyjętego we wniosku refundacyjnym oraz przedłożonych analizach, opisane szerzej w rozdz. 3.1.2.3 i 4.3, w ramach analizy głównej zdecydowano o przedstawieniu jednego z wariantów AW wnioskodawcy (DSA 46), który nie uwzględnia różnic pomiędzy DUT a FIN w zakresie ryzyka występowania AUR (ostre zatrzymanie moczu, ang. acute urinary retention) i leczenia zabiegowego, zatem wydaje się bardziej odpowiadać wnioskowanemu wskazaniu niż wariant uwzględniający te różnice.

Tabela 28. Wyniki wariantu DSA 46

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	DUT	FIN	DUT	FIN
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	4,1722	4,0789	4,1722	4,0789
Efekt inkrementalny [QALY]	0,0933		0,0933	
ICUR [zł/QALY]	DUT dominuje		6 696	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przy założeniu o braku różnic w zakresie ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego pomiędzy porównywanymi interwencjami, stosowanie dutasterydu w miejsce finasterydu z perspektywy płatnika jest tańsze i skuteczniejsze. Wnioskodawca nie podał wartości liczbowej ICUR. Z perspektywy wspólnej ICUR wynosi 6 696 zł/QALY i znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy uwzględniającej różnice pomiędzy DUT a FIN w zakresie ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego (zatem obejmującej całość zarejestrowanych wskazań, tj. zarówno wskazanie z formularza wniosku refundacyjnego, jak i drugie zarejestrowane wskazanie, nieujęte we wniosku refundacyjnym).

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	DUT	FIN	DUT	FIN
Koszt leczenia [zł]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	DUT	FIN	DUT	FIN
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	4,1722	4,0789	4,1722	4,0789
Efekt inkrementalny [QALY]	0,0933		0,0933	
ICUR [zł/QALY]	DUT dominuje		4 916	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie dutasterydu w miejsce finasterydu z perspektywy płatnika jest tańsze i skuteczniejsze. Wnioskodawca nie podał wartości liczbowej ICUR. Z perspektywy wspólnej ICUR wynosi 4 916 zł/QALY i znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Założenie o braku różnic w zakresie ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego pomiędzy DUT a FIN nie zmienia wnioskowania – z perspektywy NFZ DUT pozostaje terapią dominującą. Z perspektywy wspólnej ICUR jest większy o ok. 36% i pozostaje poniżej progu opłacalności<sup>13</sup>, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zgodnie z analizami wnioskodawcy stosowanie DUT jest dominujące (tańsze i skuteczniejsze) w porównaniu FIN z perspektywy NFZ. Zgodnie z założeniami dotyczącymi finansowania wnioskowanej technologii lekowej, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej Adadut znajdzie się w grupie limitowej 77.0, gdzie podstawę limitu stanowi inny preparat, a zatem kwota refundacji jest uzależniona od podstawy limitu, nie od ceny zbytu netto dutasterydu. W związku z tym nie można wyznaczyć ceny progowej dla wnioskowanej technologii medycznej z perspektywy płatnika publicznego. Natomiast z perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta, ceny progowe wynoszą: 310,81 zł dla opakowania 30 szt. oraz 938,16 zł dla opakowania 90 szt. i są wyższe od wnioskowanych.

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i analizę probabilistyczną.

#### Analiza jednokierunkowa

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie 58 możliwych scenariuszy – większość z nich potwierdziła wnioski z analizy podstawowej, wykazując, iż DUT jest tańszy i skuteczniejszy od komparatora. DUT przestaje być terapią dominującą z perspektywy NFZ po zmianie następujących parametrów:

- grupa limitowa i kategoria odpłatności pacjenta, w wariantach: nowa grupa limitowa i refundacja na ryczałt oraz nowa grupa limitowa i refundacja 30%
- przyjęcie minimalnego kosztu finasterydu
- odsetek pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat na podstawie Receptometru firmy PEX oraz danych IMS.

Z perspektywy NFZ ICUR przyjmuje najwyższą wartość w scenariuszu, w którym DUT refundowany jest w ramach nowej grupy limitowej za odpłatnością ryczałtową ( ). Natomiast z perspektywy wspólnej największy wpływ na wzrost ICUR ma przyjęcie horyzontu czasowego wynoszącego 12 tygodni ( ). W żadnym scenariuszu ICUR nie przekracza progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również CMA, w której koszt inkrementalny stosowania DUT w miejsce FIN wynosi ( ) z perspektywy NFZ oraz ( ) z perspektywy wspólnej.

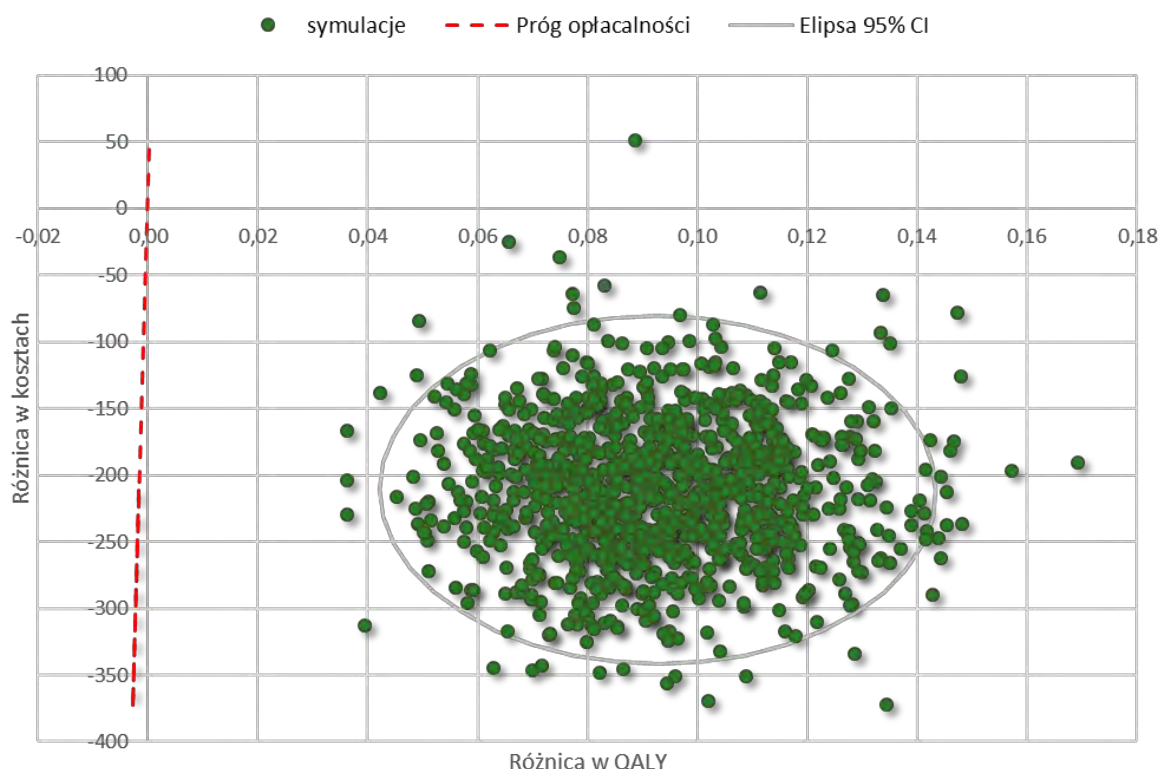
<sup>13</sup> Aktualny próg (krzywa WTP) wynosi 134 514 zł

**Komentarz analityka Agencji:**

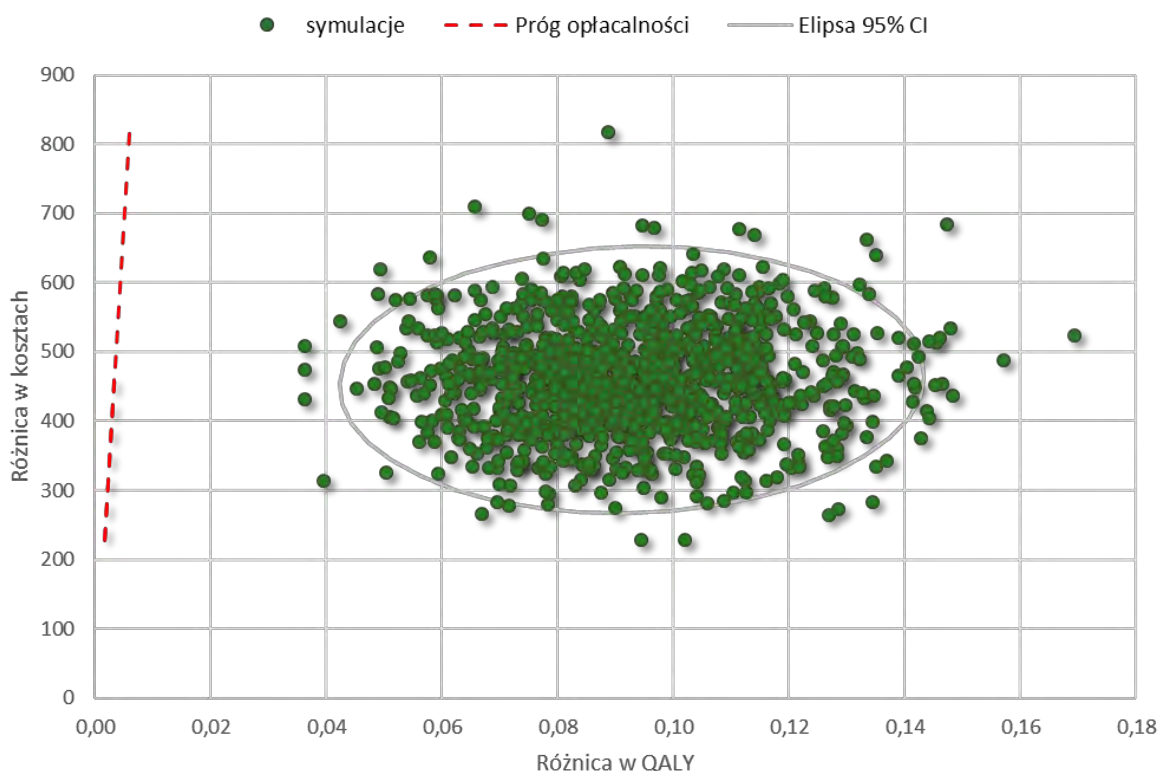
W opinii analityków Agencji, w kontekście wyników analizy klinicznej, tj. braku istotnej klinicznie różnicy w ocenie jakości życia (zmianie wartości punktowej w skali IPSS) między DUT a FIN stosowanymi w monoterapii (rozdz. 4 niniejszej AWA), wykorzystanie CMA w przypadku DUT jest uzasadnione, a uzyskane wyniki równie prawdopodobne, jak wyniki CUA.

**Analiza probabilistyczna**

Przedstawione w AE wnioskodawcy wykresy analizy probabilistycznej obrazują, że z perspektywy NFZ niemal wszystkie symulacje wskazują na niższe koszty i wyższe efekty stosowania DUT w miejsce FIN (terapia dominująca), natomiast z perspektywy wspólnej 100% symulacji wskazuje na wyższe koszty i wyższe efekty stosowania DUT w miejsce FIN. Z prawdopodobieństwem wynoszącym >99,99% DUT jest terapią opłacalną niezależnie od przyjętej perspektywy.

**Rysunek 2. Analiza probabilistyczna – wyniki ICUR z perspektywy NFZ (AE wnioskodawcy, s. 41)**

Rysunek 3. Analiza probabilistyczna – wyniki ICUR z perspektywy wspólnej (AE wnioskodawcy s. 42)



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W formularzu wniosku refundacyjnego ujęto jedynie pierwsze z dwóch zarejestrowanych wskazań, natomiast analiza podstawowa wnioskodawcy uwzględnia oba zarejestrowane wskazania. Wskazaniu wnioskowanemu odpowiada jeden z wariantów analizy wrażliwości wnioskodawcy (DSA 46). Niemniej jednak oba wskazania są ze sobą na tyle ściśle powiązane, że prawdopodobnie nawet w przypadku refundacji ocenianej interwencji ty ko w pierwszym wskazaniu (leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego), refundacja objęłaby też populację pacjentów odpowiadającą drugiemu wskazaniu (zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W kontekście wyników analizy klinicznej, tj. braku istotnej klinicznie różnicy między DUT a FIN stosowanymi w monoterapii, uzasadnione jest również przeprowadzenie CMA, której wyniki można traktować jako równie prawdopodobne, jak wyniki CUA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy jednokierunkowej analizowano 58 scenariuszy.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Największe wątpliwości co do przedłożonej AE budzą założenia wnioskodawcy dotyczące efektów zdrowotnych, tj. założenie o wyższości DUT nad FIN, oparte na wynikach badań Ravish 2007 oraz Mohanty 2006, które jak wskazano w rozdziale 4, cechują się wieloma ograniczeniami. Także Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii – dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz – w przesłanej do AOTMiT opinii (rozd. 3.4.2) wskazuje, iż „*Dutasteryd to substancja <<bliźniacza>> w stosunku do finasterydu*” oraz „*W procesie oceny należy przyjąć, że dutasteryd odpowiada finasterydowi*”. Również większość odnalezionych wytycznych klinicznych rekomenduje stosowanie dutasterydu na równi z finasterydem, uznając je za leki o podobnej skuteczności i zbliżonym profilu bezpieczeństwa (rozd. 3.4.1).

Zgodnie z wynikami badania Ravish 2007, w którym porównywano DUT z FIN stosowane w monoterapii, istotna statystycznie różnica w redukcji punktacji w skali IPSS wynosi 1,66 pkt na korzyść DUT. Zgodnie z wytycznymi NICE 2010 (aktualizacja 2015) istotna klinicznie różnica to zmiana o co najmniej 3 pkt, a wyraźna poprawa to zmiana o 8 pkt. Ponadto zgodnie z punktacją IPSS pacjenci zarówno przed jak i po leczeniu odczuwali umiarkowane dolegliwości (przedział 8 – 19 punktów).

W badaniu Mohanty 2006 u pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną po 24 tygodniach terapii wynik w skali IPSS był o 4,1 pkt istotnie statystycznie niższy niż w grupie stosującej finasteryd. Zaobserwowana w badaniu różnica była zatem istotna klinicznie, jednak badanie cechowało się pewnymi istotnymi ograniczeniami – w badaniu nie podano charakterystyki badanych grup, ani wartości wyjściowej IPSS w poszczególnych grupach.

Warto także nadmienić, że we włączonym do analizy klinicznej badaniu EPICS 2011 (charakterystyka badania w rozdz.4.1.3.1) nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w zmianie punktacji IPSS (AUA-SI) pomiędzy DUT a FIN uzyskanej po zastosowanym leczeniu.

W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji, wyniki CMA przeprowadzonej w ramach AW, są równie prawdopodobne, co wyniki CUA, stanowiącej podstawową analizę wnioskodawcy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

1. „*Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji [41]. Brak informacji na temat przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad komparatorem ocenianej w ramach długookresowych, prospektywnych badań klinicznych skutkowało uwzględnieniem źródeł danych o niższej wiarygodności.*”
2. „*Ograniczeniem są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Przy braku opublikowanych źródeł informacji uwzględniono opinie ekspertów i przyjęto brak różnic w kosztach dodatkowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji. Ze względu na zmniejszone nasilenie objawów choroby po zastosowaniu dutasterydu koszty te powinny się obniżyć. Brakuje jednak wiarygodnych*

*informacji pozwalających określić zależność pomiędzy IPSS a wysokością kosztów opieki zdrowotnej chorych na BPH w Polsce.”*

#### **Komentarz analityka Agencji:**

Jak wskazano w rozdz. 5.3.1. różnica punktowa w skali IPSS między DUT a FIN była istotna statystycznie, ale w przypadku monoterapii nieistotna klinicznie. W związku z tym nasilenie objawów choroby po zastosowaniu DUT w ocenie pacjenta mogłoby by nie ulec zmianie. Zatem koszty opieki zdrowotnej nad chorymi z BPH stosującymi DUT lub FIN najprawdopodobniej nie byłyby zróżnicowane.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

W modelu wykorzystano wartość HR na podstawie badania Kuiper 2016, skorygowaną o: lokalizację, compliance, osobę przepisującą receptę (general practitioner – GP vs. lekarz specjalista) oraz liczbę wizyt u GP. Warto zauważyć, że surowy HR dla porównania DUT vs. FIN był wyższy – w monoterapii wyniósł 0,85, a w terapii skojarzonej wyniósł 0,91 – i nie osiągnął istotności statystycznej. Jednak przyjęcie w modelu założenia o braku różnic w częstości występowania AUR i leczenia zabiegowego pomiędzy DUT i FIN, w związku z brakiem istotności statystycznej surowego HR, nie zmienia wnioskowania (DUT jest terapią dominującą).

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

#### *Walidacja wewnętrzna*

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez systematyczne testowanie modelu dzięki wprowadzaniu dozwolonych skrajnych wartości wejściowych i uzyskiwanie oczekiwanych wyników symulacji. Testowano także powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

#### *Walidacja konwergencji*

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania DUT w leczeniu BPH. Odnaleziono 3 analizy efektywności kosztów: 1 oceniająca stosowanie dutasterydu i finasterydu (Dabanović 2016); 1 oceniająca stosowanie dutasterydu, finasterydu, tamsulozyny i przezcewskowej resekcji gruczołu krokowego (ang. transurethral resection of the prostate, TURP) (Johansen 2007); 1 oceniająca stosowanie dutasterydu w skojarzeniu z tamsulozyną (Johansen 2011). We wszystkich analizach zaimplementowano model Markova, z którego zrezygnowano w AE wnioskodawcy. W związku z tym porównywanie wyników otrzymanych w AE wnioskodawcy z wynikami dotychczas opublikowanych analiz wydaje się być niemiarodajne.

#### *Walidacja zewnętrzna*

Wnioskodawca nie zidentyfikował właściwych informacji tj. długoterminowych badań klinicznych, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej modelu.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

### **5.3.4. Obliczenia własne Agencji**

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ pismem z dn. 7.03.2018 r. (znak: DGL.036.11.2018 2018.13695.MB) pacjenci w wieku  $\geq 75$  lat stanowili w 2017 roku 45,2% wszystkich pacjentów z rozpoznaniem N40 wg ICD-10 (rozrost gruczołu krokowego), u których zrefundowano finasteryd. Po przyjęciu powyższego odsetka w modelu wnioskodawcy (zamiast przyjętej przez wnioskodawcę wartości 17,4%) wnioskowanie ulega zmianie – DUT przestaje być terapią dominującą (ICUR wynosi [redacted]). Natomiast przy założeniu o braku różnic w częstości hospitalizacji i występowania AUR i przyjęciu odsetka pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat na podstawie danych NFZ, ICUR wynosi [redacted].

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowe szacunki analityków Agencji, dotyczące stosowania w leczeniu BPH terapii skojarzonej (dutasteryd + tamsulozyna i finasteryd + tamsulozyna) w porównaniu ze stosowaniem dostępnego na rynku złożonego produktu leczniczego Duodart.

**Tabela 31. Zestawienie kosztów stosowania duoterapii (DUT+TAM, FIN+TAM) z kosztami stosowania złożonego produktu leczniczego Duodart (DUT+TAM)**

Terapia	Koszt 1 DDD*** [zł]			Koszt trzydziestodniowej terapii [zł]		
	Perspektywa					
	NFZ	pacjenta	wspólna	NFZ	pacjenta	wspólna
DUT + TAM*						
FIN + TAM*	1,53	0,40	1,94	45,95	12,12	58,07
Duodart**	0,00	4,91	4,91	0,00	147,21	147,21

\* szacunek własny na podstawie Tabela 23, obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13) oraz komun katu DGL NFZ

\*\* cena przyjęta na podstawie <https://bazalekow.mp.pl/lek/73347> [dostęp: 29.03.2018]

\*\*\* 1 DDD DUT = 0,5 mg; 1 DDD FIN = 5 mg; 1 DDD TAM = 0,4 mg – na podst. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [dostęp 29.03.2018]

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując dutasteryd z finasterydem, przy wykorzystaniu CUA. Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u chorych na BPH preparatu Adadut zamiast finasterydu nieznacznie wpływa na poprawę jakości życia - pozwala na uzyskanie niewielkiej różnicy w zakresie inkrementalnego wyniku w jednostkach QALY. Koszt zastosowania wnioskowanej technologii tj. DUT jest niższy niż koszt FIN z perspektywy płatnika publicznego, natomiast wyższy z perspektywy wspólnej: płatnika i pacjenta, co wynika z poziomu odpłatności obu leków – FIN jest refundowany w ramach ryczałtu, natomiast DUT kwalifikuje się do odpłatności 30%, przez co pacjent będzie ponosić większe koszty farmakoterapii dutasterydem. Obliczony w AE wnioskodawcy współczynnik ICUR wskazuje, że DUT jest technologią dominującą nad FIN z perspektywy NFZ. Ponadto, wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 134 514 zł) zarówno w perspektywie płatnika, jak i wspólnej (NFZ i pacjenta).

Największe wątpliwości analityków Agencji budzą założenia dotyczące większej skuteczności DUT w porównaniu do FIN. Jak wskazano w rozdz. 5.3.1 istotna statystycznie różnica w zakresie punktacji IPSS w monoterapii (badanie Ravish 2007), wynosząca -1,66 pkt, zgodnie z wytycznymi NICE nie jest istotna klinicznie. Niemniej jednak różnica w punktacji IPSS w politerapii wykazana w badaniu Mohanty 2006 była istotna zarówno statystycznie, jak i klinicznie. Warto również nadmienić, że w opinii ekspertów klinicznych, przedstawionych przez wnioskodawcę nie ma różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa między DUT a FIN. Również Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii – dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz – w przekazanej AOTMiT opinii wskazuje, iż „Dutasteryd to substancja <<bliżniacza>> w stosunku do finasterydu” oraz „W procesie oceny należy przyjąć, że dutasteryd odpowiada finasterydowi”. Ponadto większość odnalezionych wytycznych klinicznych rekomenduje stosowanie dutasterydu na równi z finasterydem, uznając je za leki o podobnej skuteczności i zbliżonym profilu bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę powyższe, a także niewielką różnicę w zakresie inkrementalnego wyniku w jednostkach QALY (wyniki oparte na badaniu Ravish 2007 i Mohanty 2006) w opinii analityków Agencji zasadne jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, której wyniki są równie prawdopodobne, jak wyniki CUA, stanowiącej podstawową analizę wnioskodawcy. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził CMA: koszt inkrementalny stosowania DUT w miejsce FIN wynosi [ ] z perspektywy NFZ oraz [ ] z perspektywy wspólnej.

Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do konstrukcji oraz założeń przedłożonego przez wnioskodawcę modelu. Wątpliwości mogą natomiast budzić przyjęte przez wnioskodawcę wartości danych wejściowych z zakresu częstości hospitalizacji. Jak wskazano w rozdz. 5.3.2 przy szacowaniu częstości hospitalizacji wykorzystano w modelu HR wystandaryzowany dla populacji holenderskiej z publikacji Kuiper 2016. Wartość surowego HR dla porównania DUT vs. FIN nie osiągnęła w badaniu istotności statystycznej. Jednak przyjęcie w modelu założenia o braku różnic w zakresie częstości hospitalizacji pomiędzy pacjentami leczonymi DUT i FIN nie zmienia wnioskowania – DUT pozostaje technologią dominującą z perspektywy NFZ.

Drugi parametr obciążony dużą niepewnością to odsetek pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, przyjęty w analizie wnioskodawcy na poziomie 17,4%. Według danych NFZ (pismo z dn. 7.03.2018 znak: DGL.036.11.2018 2018.13695.MB) w 2017 roku pacjenci w wieku  $\geq 75$  lat stanowili 45,2% wszystkich pacjentów stosujących finasteryd – po przyjęciu w modelu wnioskodawcy tego odsetka DUT przestaje być terapią dominującą (ICUR wynosi [ ]).

Koszty AUR oraz hospitalizacji pacjentów, wykorzystane w modelu wnioskodawcy, również cechują się pewnymi ograniczeniami, na co wskazuje także wnioskodawca (AE wnioskodawcy, s. 43) – składowe kosztów zostały zaczerpnięte z opinii eksperckich w związku z brakiem danych literaturowych. Jednakże przy wykluczeniu dodatkowych kosztów z analizy, wnioskowanie nie ulega zmianie – DUT pozostaje technologią dominującą.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adadut (dutasteryd) w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH).

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Wyniki analiz przedstawiono w jednym wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS nie zaproponowano).

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji dutasterydu ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację dutasterydu (Adadut) w ramach istniejącej grupy limitowej „77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy”, przy założeniu o odpłatności pacjenta na poziomie 30% wysokości limitu finansowania.

##### Analiza wrażliwości

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (min. i maks.). Przedstawiono łącznie 42 warianty analizy wrażliwości, w której wykorzystano różne wartości poszczególnych oszacowań dotyczące m.in. kategorii odpłatności, udziałów w rynku oraz innych parametrów: kosztowych i populacyjnych.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową określono na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oceniających chorobowość BPH (metaanaliza danych), danych DGL, badań klinicznych, analiz rynku sprzedaży dutasterydu (Australia) oraz opinii ekspertów.

Oszacowanie populacji docelowej rozpoczęto od określenia chorobowości BPH w Polsce w zależności od wieku. W tym celu uwzględniono dane z metaanalizy badań populacyjnych: *Lee 2017* oraz strukturę wieku populacji generalnej Polski (stat.gov.pl). Zgodnie z analizą wnioskodawcy łagodny rozrost gruczołu krokowego może dotyczyć ok. 2,1 mln mężczyzn w Polsce.

**Tabela 32. Chorobowość BPH w Polsce w zależności od grupy wiekowej.**

Grupa wieku	Chorobowość	Populacja	Chorzy BPH, ogółem
40 - 49	14,8%	2 617 552	387 398
50 - 59	20,0%	2 487 471	497 494
60 - 69	29,1%	2 297 828	668 668
70 - 74	36,8%	540 885	199 046
75 - 79	36,8%	420 654	154 801
80+	38,4%	496 673	190 722
<b>Łącznie</b>	-	8 861 063	2 098 129

Liczbę chorych, którzy kwalifikowaliby się do leczenia za pomocą wnioskowanej technologii skalkulowano przy uwzględnieniu odsetka chorych diagnozowanych i objętych opieką medyczną w Polsce [redacted], odsetka chorych doznających umiarkowanych do ciężkich objawów [redacted] – wg opinii ekspertów klinicznych oraz odsetka chorych stosujących 5-ARI z badania *Lasota 2014*: 82,4%<sup>14</sup>. Zatem roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, jak również roczna liczebność populacji wskazanej we wniosku wynosi w przybliżeniu 778 tys. chorych. Przy wykorzystaniu danych dotyczących wielkości refundacji finasterydu (komunikaty DGL NFZ), poziomu sprzedaży dutasterydu (dane IMS Health Poland), oszacowań osobolat terapii oraz ekstrapolacji dostępnych danych, określono, iż do zastosowania inhibitorów 5-ARI kwalifikuje się ok. 670 tys. pacjentów.

**Tabela 33. Średnioroczna liczebność analizowanej populacji chorych.**

Rok	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
2012	466 942	460 968	473 242
2013	521 421	514 750	528 456
2014	561 605	554 420	569 183
2015	593 341	585 750	601 347
2016	619 505	611 580	627 864
2017	648 616	630 811	667 128
2018	660 519	626 199	695 990
2019	668 859	621 174	718 053
2020	670 477	605 377	737 550

Ostatecznie po uwzględnieniu analiz prognozowanej sprzedaży wnioskowanej technologii oraz założeń dotyczących przejmowania rynku (tabela 34) skalkulowano populację docelową (rozd. 6.2).

### Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono dane wejściowe dla kosztów analogiczne, jak w przypadku analizy ekonomicznej. Szczegóły opisano w ocenie AE (rozd. 5 AWA), natomiast poniżej zamieszczono zestawienie wykorzystanych w AWB danych kosztowych.

**Tabela 34. Zestawienie wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w BIA wnioskodawcy**

Parametr	Wartość	
Sposób refundacji wnioskowanej technologii	Grupa 77.0; 30% odpłatność; bezpłatne dla chorych w wieku 75 lat i starszych	
Cena zbytu netto Adadut	[redacted] za odpowiednio 30 i 90 kapsulek	
Dawka dutasterydu i finasterydu	0,5 i 5 mg/d	
Koszt finasterydu <sup>15</sup>	Perspektywa	
	NFZ	Koszt 1 mg 0,1655 PLN
	Pacjent	0,0327 PLN

<sup>14</sup> Eksperti kliniczni wnioskodawcy wskazali odsetek chorych stosujących 5-ARI na poziomie [redacted]. Przyjęcie wyższego odsetka z piśmiennictwa jest podejściem konserwatywnym.

<sup>15</sup> Na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ

Parametr	Wartość		
Odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych	17,4%		
Odsetek terapii skojarzonej 5-ARI z blokerem receptorów alfa-adrenergicznych	67,6%		
Struktura i dawki alfa blokerów <sup>16</sup>		% wykorzystania	Dawka
	Alfuzosinum	6,8%	7,50 mg/d
	Doxazosinum	43,9%	4,00 mg/d
	Tamsulosinum	47,1%	0,40 mg/d
	Terazosinum	2,2%	5,00 mg/d
Koszt 1 mg alfa blokerów		NFZ	Pacjent
	Alfuzosinum	0,0860 PLN	0,0223 PLN
	Doxazosinum	0,1884 PLN	0,0642 PLN
	Tamsulosinum	0,9140 PLN	0,2549 PLN
	Terazosinum	0,1732 PLN	0,1314 PLN
Średnie roczne częstotliwości występowania zdarzeń w grupie finasterydu		AUR	Leczenie zabiegowe
	Monoterapia	0,0051	0,0275
	Terapia skojarzona	0,0050	0,0561
HR zdarzeń, dutasteryd vs. finasteryd		AUR	Leczenie zabiegowe
	Monoterapia	1	0,73
	Terapia skojarzona	1	0,85
Dodatkowe kategorie kosztu		NFZ	Pacjent
	Roczny koszt opieki	116,25 PLN	7,69 PLN
	Koszt AUR	155,57 PLN	2,25 PLN
	Koszt zabiegu	3 902,27 PLN	6,75 PLN

AUR (ang. *Acute Urinary Retention*) - ostre zatrzymanie moczu

## Udziały w rynku

Do oszacowania stopnia wykorzystania dutasterydu uwzględniono estymacje wnioskodawcy oparte na analizie rynków sprzedaży własnych leków w odniesieniu do całego rynku oraz prognozy w oparciu o dane IMS i komunikaty DGL NFZ.

Tabela 35. Wartości parametrów BIA dotyczących udziału w rynku

Parametr	Wartość
Odsetek wykorzystania dutasterydu pełnopłatnego	
Przejęcie finasterydu i nierfundowanego dutasterydu przez wnioskowaną technologię w 1. roku	
Przejęcie finasterydu i nierfundowanego dutasterydu przez wnioskowaną technologię w 2. roku	

\* odsetek wykorzystania poszczególnych 5-ARI określono na podstawie informacji o liczbie pełnopłatnych opakowań preparatów dutasterydu wykupywanych przez chorych w okresie od stycznia 2014 do czerwca 2017 roku - dane IMS Health Poland.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Min: 621 174 Prawd: 668 859 Max: 718 053	Min: 630 811 Prawd: 648 616 Max: 667 128

<sup>16</sup> Dane zaczerpnięte z publ kacji *Ząbkowski 2014*

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Min: 413 Prawd: 444 Max: 477	Min: 419 Prawd: 431 Max: 443
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Min: 36 488 Prawd: 39 276 Max: 42 151	Min: 55 976 Prawd: 61 958 Max: 68 114

### Wydatki z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy pacjenta

Z uwagi na wątpliwości co do wskazania przyjętego we wniosku refundacyjnym oraz przedłożonych analizach farmakoekonomicznych (szczegółowe wyjaśnienie Rozdz. 3.1.2.3), w zakresie wyników zdecydowano przedstawić wariant nieuwzględniający różnic pomiędzy interwencjami dotyczącymi ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego, zatem wydaje się bardziej odpowiadać wnioskowanemu wskazaniu niż wariant uwzględniający te różnice. Z AWB wnioskodawcy wynika, że wskutek refundacji wnioskowanej technologii zmniejszą koszty inkrementalne w perspektywie NFZ, natomiast wzrosną w perspektywie pacjenta. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy dla wariantu AUR i zabiegi - brak różnic

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa pacjenta [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	-290 423	-442 866	5 781 059	9 114 569

Według oszacowań wnioskodawcy, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adadut (dutasteryd) z perspektywy NFZ spowoduje zmniejszenie wydatków płatnika publicznego o ok. 290 tys. zł w I roku oraz o ok. 443 tys. zł w II roku refundacji. Z kolei przyjmując perspektywę świadczeniobiorcy oszacowane wydatki wzrosną o ok. 5,8 mln zł oraz 9,1 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Wnioskodawca nie przeprowadził oszacowań perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy (wariant uwzględniający różnice pomiędzy interwencjami dotyczącymi ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego), finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wpłynie na oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie ok. 1 mln zł w 1. roku, 1,6 mln zł w 2. roku refundacji. Z kolei biorąc pod uwagę perspektywę świadczeniobiorcy oszacowano wzrost wydatków pacjentów na poziomie ok 5,8 mln zł w 1. roku oraz ok. 9,1 mln zł w 2. roku obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Przyjęcie założenia o braku różnic w zakresie ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego pomiędzy dutasterydem a finasterydem, co wydaje się bardziej odpowiadać wnioskowanemu wskazaniu niż w przypadku uwzględnienia tych różnic, nie zmienia wnioskowania płynącego z analizy wpływu na budżet, aczkolwiek wskazuje na mniejsze oszczędności NFZ.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Dane NFZ zostały przedstawione w rozdz. 3.3. Z przedstawionej opinii eksperta klinicznego wynika, że populacja docelowa nie powinna przekroczyć 30 tys. pacjentów rocznie, co jest oszacowaniem niższym niż przyjęte w analizie wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał wybrany horyzont czasowy wraz z uzasadnieniem, 2-letni horyzont jest zgodny z Wytocznymi AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Uwzględnione dane są aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Uwzględniono analizy sprzedażowe wnioskodawcy oraz prognozy w oparciu o dane IMS i NFZ.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Zestawienie otrzymanych danych NFZ znajduje się w rozdz. 3.3 Liczebność wnioskowanej populacji.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

1. „Ze względu na brak opublikowanych informacji na temat epidemiologii BPH w Polsce oraz zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dane sprzedażowe, dane epidemiologiczne z innych krajów i/lub opinie ekspertów klinicznych. Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet”;
2. „Liczebność populacji docelowej została określona przy uwzględnieniu danych sprzedażowych”;

##### Komentarz analityka Agencji:

Wiarygodność oszacowań wnioskodawcy co do wielkości populacji docelowej zweryfikowano poprzez analizę poprzednich ocen Agencji w podobnych wskazaniach (Urorec w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn OT.4350.2.2016 oraz Duodart

w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego AOTM-DS-4350-4/2013), opinii ekspertów oraz danych uzyskanych z NFZ.

3. „Najważniejsze ograniczenie związane jest z oceną stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji. W obliczeniach uwzględniono estymacje Zamawiającego poparte analizą rynków sprzedaży własnych leków w odniesieniu do całego rynku, w którym funkcjonują”;
4. „Uwzględnienie alternatywnego źródła informacji na temat wpływu zmiany statusu refundacyjnego wnioskowanej technologii na jej wykorzystanie (opinii ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym) spowodowało wzrost liczebności populacji pacjentów leczonych dutasterydem w scenariuszu nowym średnio o 111% w 1. roku oraz 168% w 2. roku”;

#### **Komentarz analityka Agencji:**

Jak wykazała przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości, oszacowania udziałów w rynku wnioskowanej technologii mogą mieć istotne znaczenie dla uzyskanych wyników analizy. Analiza podstawowa wykazała oszczędności po stronie płatnika publicznego, aczkolwiek należy mieć na uwadze, że zmiana odsetków przejścia rynku przez dutasteryd oraz struktury wykorzystania 5-ARI (wg oszacowań ekspertów klinicznych) może spowodować wzrost wydatków NFZ w scenariuszu maksymalnym oszacowań.

5. „Na uwagę zasługują ograniczenia w/w wariantu oceny liczebności populacji docelowej: jakościowe (eksperci podali własne opinie na temat przyszłych preferencji lekarzy i pacjentów z całej Polski) i ilościowe (zaobserwowano rozbieżności w odpowiedziach poszczególnych ekspertów)”;

#### **Komentarz analityka Agencji:**

Wnioskodawca wykorzystał opinie dwóch ekspertów klinicznych, których odpowiedzi różniły się m.in. w zakresie oszacowań odsetków chorych diagnozowanych poddawanych opiece medycznej w warunkach praktyki klinicznej w Polsce ( ), odsetka populacji zdiagnozowanych chorych doznających umiarkowanych lub ciężkich objawów ( ), odsetka populacji zdiagnozowanych chorych doznających umiarkowanych lub ciężkich objawów BPH leczonych inhibitorami 5 $\alpha$ -reduktazy ( ).

6. „(...) doświadczenia z Australii wyraźnie wskazują, że wpływ na budżet płatnika publicznego może być znacznie niższy niż wynika to z założeń analiz wpływu na budżet przedkładanych w momencie ubiegania się o refundację. Powodem tego zjawiska mogą być oczekiwania pacjentów w odniesieniu do efektów leczenia z wykorzystaniem inhibitorów 5 $\alpha$ -reduktazy – podobnie jak w przypadku finasterydu, efekty leczenia dutasterydem obserwowane są dopiero po długotrwałej terapii, a przy braku wyraźnej redukcji objawów BPH, część pacjentów (aż w Australii) rezygnuje z leczenia już po pierwszej preskrypcji”.

### **6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**

W analizie wrażliwości testowano parametry, których według wnioskodawcy nie udało się oszacować z wystarczającą pewnością. Przetestowano 42 scenariusze, w których sprawdzano m.in. zmiany kosztów leków, kosztów opieki medycznej, kosztów zabiegów, zmiany kategorii dostępności refundacyjnej, grupy limitowej czy udziałów w rynku.

#### **Wyniki analizy scenariuszy skrajnych (wariant minimalny i maksymalny wielkości analizowanej populacji)**

- o wariant nieuwzględniający różnic pomiędzy interwencjami dotyczącymi ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego

W analizie podstawowej oszacowano, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adadut (dutasteryd) z perspektywy NFZ spowoduje zmniejszenie wydatków płatnika publicznego o ok. 290 tys. zł w I roku oraz o 443 tys. zł w II roku refundacji.

Z kolei przyjmując perspektywę świadczeniobiorcy oszacowane wydatki wzrosną o 5,8 mln zł oraz 9,1 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Scenariusz minimalny zakłada zmniejszenie wydatków z perspektywy NFZ o ok. 273 tys. zł w pierwszym roku oraz o ok. 405 tys. zł w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Scenariusz minimalny zakłada wzrost wydatków z perspektywy świadczeniobiorcy o ok. 5,4 mln zł w pierwszym roku oraz o ok. 8,3 mln zł w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Scenariusz maksymalny zakłada zmniejszenie wydatków z perspektywy NFZ o ok. 308 tys. zł w pierwszym roku oraz o ok. 480 tys. zł w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Scenariusz maksymalny zakłada wzrost wydatków z perspektywy świadczeniobiorcy o ok. 6,1 mln zł w pierwszym roku oraz o ok. 9,9 mln zł w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii w porównaniu do scenariusza istniejącego.

### **Analiza wrażliwości**

Wzrost wydatków z perspektywy NFZ zaobserwowano w następujących scenariuszach:

- opcjonalny sposób refundacji wnioskowanej technologii: osobna grupa limitowa; lek wydawany za odpłatnością ryczałtową (zmiana względem analizy podstawowej o -1850% w 1 roku i o -1919% w 2 roku).
- uwzględnienie minimalnego kosztu finasterydu tj. minimalna kwota refundacji za 1 mg (zmiana względem analizy podstawowej o -731% w 1 roku i -757% w 2 roku),
- uwzględnienie odsetka recept realizowanych przez pacjentów w wieku 75 lat i starszych jako odsetka pacjentów w tym wieku (zmiana względem analizy podstawowej o -610% w 1 roku i -633% w 2 roku)
- uwzględnienie opinii ekspertów klinicznych w zakresie odsetka pacjentów z BPH aktualnie leczonych z wykorzystaniem nier refundowanych preparatów dutasterydu (zmiana względem analizy podstawowej o -712% w 1 roku i -938% w 2 roku).

W perspektywie NFZ wpływ na całkowite wydatki inkrementalne testowanych w analizie wrażliwości parametrów wahał się od -1919% do +894%.

Przyjmując perspektywę świadczeniobiorcy, każdy scenariusz analizy wrażliwości wskazywał wzrost wydatków. Natomiast maksymalny zakres niepewności wahał się od -83% do +173% w stosunku do analizy podstawowej.

- *wariant uwzględniający różnice pomiędzy interwencjami dotyczące ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego*

W analizie wnioskodawcy przy założeniu występowania różnic pomiędzy interwencjami dotyczącymi ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego oszacowano, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adadut (dutasteryd) z perspektywy NFZ spowoduje zmniejszenie wydatków płatnika publicznego o ok. ██████ zł w I roku oraz o ██████ zł w II roku refundacji.

Scenariusz minimalny zakłada zmniejszenie wydatków z perspektywy NFZ o ok. ██████ zł w pierwszym roku oraz o ok. ██████ zł w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii w porównaniu do scenariusza istniejącego. Z kolei scenariusz maksymalny zakłada zmniejszenie wydatków z perspektywy NFZ o ok. ██████ zł w pierwszym roku oraz o ok. ██████ zł w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii w porównaniu do scenariusza istniejącego.

W perspektywie NFZ wpływ na całkowite wydatki inkrementalne testowanych w analizie wrażliwości parametrów wahał się od -544% do +182%.

Przyjmując perspektywę świadczeniobiorcy, każdy scenariusz analizy wrażliwości wskazywał wzrost wydatków. Natomiast maksymalny zakres niepewności wahał się od -83% do +173% w stosunku do analizy podstawowej.

### **Komentarz analityka Agencji:**

Jak wskazano w ocenie analizy ekonomicznej dutasteryd jest technologią dominującą w porównaniu do finasterydu (rozdz. 5.2.1), w konsekwencji czego im większa liczba leczonych pacjentów, tym większe oszczędności po stronie płatnika (niemniej należy tu zauważyć, że ze względu na proponowany poziom odpłatności tj. 30% obciążenie kosztowe wzrasta po stronie pacjenta).

### **6.3.3. Obliczenia własne Agencji**

Analogicznie do obliczeń przeprowadzonych w niniejszej ocenie AE, ustalono, że zgodnie z danymi NFZ (pismo z dn. 7.03.2018 znak: DGL.036.11.2018 2018.13695.MB) pacjenci w wieku  $\geq 75$  lat stanowili w 2017 roku 45,2% wszystkich pacjentów, u których zrefundowano finasteryd. Po przyjęciu powyższego odsetka w modelu wnioskowanie płynące z analizy ulega zmianie. Finansowanie produktu leczniczego Adadut w wariantcie oszacowań uwzględniającym różnice pomiędzy interwencjami dotyczące ryzyka występowania AUR i leczenia

zabiegowego, wiąże się wówczas ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o [redacted] zł w I roku oraz o [redacted] zł w II roku refundacji. Z kolei przyjmując perspektywę świadczeniobiorcy oszacowane wydatki wzrosną o [redacted] zł oraz [redacted] zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Finansowanie produktu leczniczego Adadut w wariantcie oszacowań: *AUR i zabiegi – brak różnic*, co wydaje się bardziej odpowiadać wnioskowanemu wskazaniu niż w przypadku uwzględnienia tych różnic, wiąże się wówczas ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o [redacted] zł w I roku oraz o [redacted] zł w II roku refundacji. Z kolei przyjmując perspektywę świadczeniobiorcy oszacowane wydatki wzrosną o [redacted] zł oraz [redacted] zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W ramach oszacowań własnych zdecydowano ponadto przygotować zestawienie pokazujące jak kształtują się koszty dostępnych w Polsce, nierefundowanych preparatów zawierających dutasteryd.

**Tabela 39. Nierefundowane produkty lecznicze zawierające dutasteryd**

Produkt leczniczy*	Cena 100%** [zł]
Dutasteride Zentiva (dutasteryd), 0,5 mg, kapsułki miękkie, 30 szt.	38,99
Adadut (dutasteryd), 0,5 mg, kapsułki miękkie, 30 szt.	52,99***
Findarts (dutasteryd), 0,5 mg, kapsułki miękkie, 30 szt.	53,99
Avodart (dutasteryd), 0,5 mg, kapsułki elastyczne, 30 szt.	116,49

\* Dodatkowo w Polsce zarejestrowane są jeszcze produkty lecznicze zawierające dutasteryd: *Dutasteride Cipla, Dutasteride Teva, Dutasteride Teva Pharma, Dutasteryd Regiomedica, Dudactiv, Dostar Dutasteride Belupo, Dutasteride Universal Farma, Dutrys*. Brak jednak informacji dot. ich ceny rynkowej/nie są one dostępne w internetowej sprzedaży (Obwieszczenie Prezesa URPL z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, Biuletynu URPL 2017, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

\*\* Ceny zaczerpnięte z danych internetowych ([www.doz.pl](http://www.doz.pl));

\*\*\* cena detaliczna obliczona na podstawie wnioskowanej ceny zbytu netto wynosi [redacted]



## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na spadek wydatków inkrementalnych płatnika o około 290 tys. zł w I roku oraz o ok. 443 tys. zł w II roku refundacji produktu leczniczego Adadut. Należy jednak zauważyć, że z perspektywy świadczeniobiorcy oszacowane wydatki wzrosną o 5,8 mln zł oraz 9,1 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Wykazane w analizie oszczędności po stronie płatnika publicznego wynikają przede wszystkim z faktu, iż wybrany komparator tj. finasteryd dostępny jest na liście leków refundowanych z kategorią odpłatności: ryczałt. Wobec tego wydatki płatnika publicznego są niższe przy założeniu refundacji dutasterydu, który miałby być dostępny w wykazie za odpłatnością 30% limitu finansowania. Niemniej powoduje to przeniesienie części wydatków związanych z leczeniem na pacjenta (stąd wzrost wydatków po stronie świadczeniobiorcy).

Należy zwrócić uwagę, że w zależności od przyjętych założeń w analizie wrażliwości, wyniki podlegają znacznym zmianom w stosunku do stanu podstawowego, aczkolwiek scenariusz związany z największą zmianą jest równocześnie scenariuszem mało prawdopodobnym (zakłada nową grupę limitową dla wnioskowanej technologii oraz dostępność za odpłatnością ryczałtową). Wybór większości parametrów do AWB wnioskodawcy należy uznać za zasadny, aczkolwiek ze względu na wątpliwości co do wskazania przyjętego we wniosku refundacyjnym (rozdz. 3.1.2.3), w zakresie wyników zdecydowano wyodrębnić wariant nieuwzględniający różnic pomiędzy interwencjami dotyczącymi ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego, co wydaje się bardziej odpowiadać wnioskowanemu wskazaniu niż w przypadku uwzględnienia tych różnic.

Ponadto w ramach ustalenia danych do obliczeń własnych stwierdzono, że odsetek osób w wieku  $\geq 75$  lat spośród wszystkich pacjentów z rozpoznaniem N40 wg ICD-10 (rozrost gruczołu krokowego), u których zrefundowano finasteryd wynosił 45,2% (dane NFZ za 2017 rok). Uwzględnienie tego parametru w modelu (przy założeniu, że lek będzie dostępny na liście S) zmienia wnioskowanie płynące z analizy. Finansowanie produktu leczniczego Adadut nie wiąże się wówczas z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego. Oszacowane wydatki w zależności od wariantu analizy szacuje się od ok. [ ] do [ ] zł w I roku oraz od ok. [ ] do [ ] zł w II roku refundacji. Mając na uwadze taki zakres uzyskanych w analizie wyników, należy interpretować je z ostrożnością.

Wśród ograniczeń analizy, istotny wpływ na wyniki może mieć precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej. Poprawność oszacowań populacji docelowej zweryfikowano poprzez porównanie z opiniami przekazanymi przez ekspertów klinicznych, w ocenie których populacja docelowa to ok. 30 tys. Z kolei według oszacowań wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów leczonych dutasterydem wynosi od 39,3 tys. do 62,0 tys. pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy, co jest liczbą wyższą niż populacja wskazana przez eksperta.

Przeanalizowano ponadto oszacowania zawarte we wcześniejszych ocenach Agencji w podobnych wskazaniach (Urorec w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn OT.4350.2.2016 oraz Duodart w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego AOTM-DS-4350-4/2013). Zgodnie z BIA produktu leczniczego Urorec (syldosyna) z 2016 roku, liczebność populacji (dorośli mężczyźni z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego), stosującej lek w scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym oszacowana została na 19 577 osób w I roku oraz 41 731 osób w II roku finansowania leku (w wariantcie minimalnym odpowiednio 9 789 oraz 20 865 osób; w wariantcie maksymalnym 39 154 oraz 83 461 osób). Z kolei pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku to liczba z zakresu od ok. 957 tys. do 1 mln. Jest to oszacowanie wyższe niż analogiczne, uwzględnione w niniejszej analizie nawet w scenariuszu maksymalnym (tj. ok 700 tys. pacjentów). Prognozy bazowały na wielkości zużycia leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne (ekstrapolacja liniowa na podstawie danych sprzedażowych NFZ) oraz na podstawie danych wnioskodawcy dot. liczby chorych aktualnie leczonych syldosyną. Oszacowanie wielkości populacji na podstawie danych sprzedażowych NFZ analitycy Agencji uznali wówczas za zasadne. Z kolei w BIA dla produktu leczniczego Duodart (dutasteryd+tamsulozyna) z 2013 roku prognozowana liczba pacjentów w scenariuszu nowym na lata 2013-2015 wynosiła ok. 7 387 tys., 29 835 tys. oraz 60 251 tys. Oszacowań dokonano w oparciu o dane opublikowane przez NFZ w postaci komunikatu DGL (dane dotyczyły grup limitowych 76.0, 77.0). Z uwagi na datę analizy porównywanie oszacowań populacyjnych nie byłoby wiarygodne.

Wśród ograniczeń analizy można również wymienić niepewne założenia dotyczące stopnia wykorzystania dutasterydu w przypadku jego refundacji (uwzględniono w tym celu estymacje wnioskodawcy oraz prognozy danych IMS i DGL NFZ). W opinii analityków Agencji parametry w BIA dotyczące udziału wnioskowanej technologii w rynku związane są z niepewnością oszacowań, w praktyce przejęcie udziałów finasterydu przez dutasteryd może być wyższe niż założone w analizie podstawowej tj. ok. [ ]. Jak wskazali eksperci kliniczni w przedłożonej analizie, udział przejęcia rynku finasterydu przez wnioskowaną technologię może sięgać nawet do

■ (wariant maksymalny oszacowań), należy zatem mieć na uwadze, że w zależności od przyjętych założeń możliwa jest zmiana wnioskowania płynącego z analizy.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, przedstawienie analizy racjonalizacyjnej nie jest konieczne. Niemniej z uwagi na wyniki analizy wrażliwości (wybrane scenariusze) wnioskodawca uwzględnił rozwiązania dotyczące refundacji prowadzące do uwolnienia środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikających z AWB. Szczegóły zawiera AR wnioskodawcy.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Adadut (dutasteryd) we wskazaniu leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.02.2018 przy zastosowaniu słów kluczowych: *dutasteryd*, *dutasteride*, *Adadut*, *Avodart*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje z pięciu instytucji (spośród nich jedna rekomendacja była negatywna). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na neutralny koszt i skuteczność przynajmniej tak wysoką, jak w wypadku stosowania innych inhibitorów 5- $\alpha$ -reduktazy. Należy podkreślić, że najnowsza rekomendacja, która została wydana przez HAS w 2015 r., odnosi się do terapii II rzutu lub leczenia skojarzonego. Ponadto rekomendacje PBAC odnoszą się pozytywnie do leczenia dutasterydem w skojarzeniu (2011 r.), natomiast negatywnie do monoterapii (2009 r). W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na niepewne korzyści i wątpliwą efektywność kosztową. W dwóch dokumentach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla dutasterydu**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2015, 2008, 2003	Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH)	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla refundacji dutasterydu (preparat Avodart) u osób ubezpieczonych jako leczenie drugiego rzutu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym (poziom odpłatności 30%).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Niewystarczająca skuteczność jako leczenie pierwszego rzutu przy braku skuteczności innego inhibitora 5<math>\alpha</math>-reduktazy w monoterapii lub w skojarzeniu z fitoterapią lub <math>\alpha</math>-blokerem.</p> <p>Poza rekomendacją z roku 2015, w toku wyszukiwania znaleziono rekomendacje z lat 2008 i 2003.</p> <p>Rekomendacja z 2008 r. jest odnowieniem rekomendacji z 2003 r., która była pozytywna dla stosowania dutasterydu w leczeniu objawów łagodnego przerostu prostaty (BPH) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz w celu redukcji ryzyka ostrego zatrzymania moczu i leczenia chirurgicznego u pacjentów wykazujących objawy BPH o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>
PTAC 2012	Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH)	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla stosowania dutasterydu (Avodart) na takich samych warunkach, co finasteryd.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stosowanie dutasterydu jest rekomendowane w BPH, jeśli jest neutralny pod względem kosztów (ang. <i>cost neutral</i>) oraz, jeśli pacjent nie toleruje <math>\alpha</math>-blokerów lub są one przeciwwskazane albo objawy choroby nie są wystarczająco kontrolowane przy pomocy <math>\alpha</math>-blokerów.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2009, 2010, 2011	Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH)	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla stosowania dutasterydu w BPH w skojarzeniu z inhibitorem receptorów <math>\alpha</math>-adrenergicznych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Akceptowalna efektywność kosztowa w porównaniu ze stosowaniem <math>\alpha</math>-antagonisty w monoterapii.</p> <p>Rekomendacja z roku 2011 dotyczy zezwolenia na przepisywanie dutasterydu (preparat Avodart) przez pielęgniarki w ramach wspólnych ustaleń w celu zachowania ciągłości leczenia.</p> <p>Rekomendacja z roku 2010 dotyczy preparatu Duodart (dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną, odpowiednio 500 mcg i 400 mcg). To skojarzenie jest preferowane w porównaniu ze skojarzeniem dutasterydu z prazosyną (dawka ekwiwalentna – odpowiednio 0,5mg i 2mg dwa razy na dobę) na podstawie analizy minimalizacji kosztów.</p> <p>Rekomendacja z 2009 dotyczy stosowania dutasterydu (preparat Avodart) w skojarzeniu z inhibitorem receptorów <math>\alpha</math>-adrenergicznych w leczeniu dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych (<i>lower urinary tract syndromes, LUTS</i>) w związku z łagodnym przerostem prostaty, gdzie leczenie zostało zainicjowane przez urologa. Rekomendacja została wydana na podstawie akceptowalnego inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów w porównaniu do leczenia inhibitorem receptorów <math>\alpha</math>-adrenergicznych w monoterapii.</p>
PBAC 2009	Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH)	<p><b>Rekomendacja negatywna</b> dla stosowania dutasterydu w monoterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC wydała rekomendację negatywną ze względu na niepewne korzyści i wysoce niepewną efektywność kosztową.</p>
CADTH 2005	Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH)	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla stosowania dutasterydu w tych samych wskazaniach, co finasteryd, tj. leczenie łagodnego przerostu prostaty u mężczyzn z powiększoną prostatą.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W jednym niepublikowanym randomizowanym badaniu porównującym dutasteryd (preparat Avodart) z finasterydem trwającym niecały rok na grupie 1630 pacjentów chorujących na BPH nie wykazano istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie. Cena dutasterydu i finasterydu była identyczna w chwili wydania rekomendacji.</p> <p>Finasteryd był zalecany u pacjentów z LUTS i udowodnionym BPH.</p>
SMC 2003	Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH)	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla powszechnego użytku w ramach NHS Scotland.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dutasteryd (preparat Avodart) wykazał podobną skuteczność i bezpieczeństwo, co alternatywne inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy w zmniejszeniu objętości prostaty u pacjentów z BPH. Dutasteryd prawdopodobnie jest neutralny pod względem kosztów (ang. <i>cost neutral</i>) w NHS Scotland w leczeniu BPH.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	brak	brak	brak
Belgia	brak	brak	brak
Bułgaria	brak	brak	brak
Chorwacja	brak	brak	brak
Cypr	brak	brak	brak
Czechy	brak	brak	brak
Dania	brak	brak	brak
Estonia	brak	brak	brak
Finlandia	brak	brak	brak
Francja	brak	brak	brak
Grecja	brak	brak	brak
Hiszpania	brak	brak	brak
Holandia	brak	brak	brak
Irlandia	brak	brak	brak
Islandia	brak	brak	brak
Liechtenstein	brak	brak	brak
Litwa	brak	brak	brak
Luksemburg	brak	brak	brak
Łotwa	brak	brak	brak
Malta	brak	brak	brak
Niemcy	brak	brak	brak
Norwegia	brak	brak	brak
Portugalia	brak	brak	brak
Rumunia	brak	brak	brak
Słowacja	brak	brak	brak
Słowenia	brak	brak	brak
Szwajcaria	brak	brak	brak
Szwecja	brak	brak	brak
Węgry	brak	brak	brak
Wielka Brytania	brak	brak	brak
Włochy	brak	brak	brak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Adadut nie jest finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA, co może wynikać z faktu, iż Adadut jest lekiem generycznym dostępnym na chwilę obecną na rynku polskim (rejestracja w procedurze wzajemnego uznania).

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.01.2018 r., znak PLR.4600.1739.2017.3.MB oraz PLR.4600.1738.2017.4.MB (data wpływu do AOTMiT 23.01.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 90 kaps., kod EAN: 5909991328702
- Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 30 kaps., kod EAN: 5909991328696

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Adadut będzie on dostępny w aptece na receptę w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, przy poziomie odpłatności 30%.

### Problem zdrowotny

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*, BPH) (N40 – rozrost gruczołu krokowego) polega na przeroście elementów gruczołowych i zrębu strefy przejściowej. U prawie wszystkich mężczyzn w wieku powyżej 40 lat gruczoł krokowy powiększa się hiperplastycznie. Oprócz wieku, główną przyczyną BPH jest androgen – testosteron. W diagnostyce objawów ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*, LUTS) związanych z BPH niezbędna jest przeprowadzona przez pacjenta subiektywna ocena stopnia nasilenia objawów. Obecnie rekomendowane są służące do tego kwestionariusze IPSS (ang. *International Prostate Score System*) oraz AUA-SI (ang. *American Urological Association Symptom Index*). Najczęstszymi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są częstomocz dzienny i nocny, zwężenie strumienia moczu i wydłużenie czasu mikcji. Nierzadko występuje gwałtowne parcie na pęcherz. Niektórzy chorzy mają uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego. Do całkowitego zatrzymania moczu może dojść w każdym okresie choroby. Częstość występowania łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest duża i dotyczy właściwie wszystkich starzejących się mężczyzn. Szacuje się, że u ok. 50% mężczyzn w wieku do 60 lat i 90% mężczyzn w wieku do 85 lat występuje, z histopatologicznego punktu widzenia, BPH. Nasilenie dolegliwości związanych z oddawaniem moczu zwiększa się wraz z wiekiem. Uciążliwe LUTS, o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, występują u około połowy mężczyzn, u których stwierdza się zmiany histologiczne o typie BPH. Leczenie jest zazwyczaj wskazane w przypadku występowania objawów umiarkowanych lub ciężkich (AUA-SI  $\geq$  8) lub jeżeli pacjent jest zaniepokojony objawami. Celem leczenia jest zwalczanie głównych objawów występujących u pacjenta, a nie zmniejszenie wielkości gruczołu krokowego. Istnieją trzy główne możliwe sposoby postępowania: czujne wyczekiwanie, farmakoterapia, leczenie chirurgiczne.

### Alternatywne technologie medyczne

Odpowiednim komparatorem ocenianej interwencji – dutasterydu, są inne inhibitory 5-alfa-reduktazy. Jedynym inhibitorem 5-alfa-reduktazy refundowanym w Polsce jest finasteryd, w związku z czym wnioskodawca przyjął, że jedynym komparatorem dla dutasterydu w analizowanym wskazaniu będzie finasteryd. W opinii analityków Agencji, wybór komparatora uznano za właściwy.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Istotnie statystycznie różnice dla punktu końcowego oceniającego zmiany nasilenia objawów w skali IPSS/AUA-SI na korzyść dutasterydu w porównaniu z finasterydem odnotowano w badaniach Ravish 2007 i Li 2013 (monoterapia) oraz Mohanty 2006 (terapia skojarzona z tamsulozyną). Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku monoterapii zaobserwowane różnice między DUT a FIN nie były istotne klinicznie (istotność kliniczna definiowana jest jako zmiana wyniku w skali IPSS o 3-4 punkty). W przypadku terapii skojarzonej zaobserwowana różnica osiągnęła istotność kliniczną dopiero w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, a dla okresu obserwacji 3 miesiące nie była istotna klinicznie (-4,1 dla 6 miesięcy, -2,1 dla 3 miesięcy obserwacji). Mimo braku istotności klinicznej zaobserwowanych różnic w monoterapii DUT vs FIN, wyniki badań sugerują, że stosowanie DUT w monoterapii korzystnie wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów – zaobserwowana zmiana względem stanu wyjściowego była istotna klinicznie we wszystkich badaniach (od -3,6 do -6,7 w zależności od badania). W badaniu Ravish 2007 jakość życia oceniano także w skali BII. Zarówno w grupie DUT jak i w grupie FIN odnotowano zmniejszenie dolegliwości wynikających z BPH względem stanu wyjściowego (-0,61 w grupie DUT i -0,41 w grupie FIN), jednakże brak informacji o tym, czy różnice między DUT a FIN były istotne statystycznie.



W przypadku badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, prospektywnego badania Hagerty 2004 i retrospektywnego badania Kaplan 2012, jedynie w pierwszym badaniu odnotowano różnicę IS na korzyść DUT względem FIN (oba w monoterapii) w zakresie zmiany nasilenia objawów mierzonej w skali IPSS/AUA-SI. W badaniu Kaplan 2012 redukcja nasilenia objawów względem stanu wyjściowego była porównywalna w obu grupach.

W badaniach dotyczących skuteczności praktycznej DUT stosowanego w monoterapii wykazano IS różnice względem wartości wyjściowych w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS (Desgrandchamps 2006, Matsukawa 2014, Shigehara 2016). Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu Shigehara 2016 zaobserwowana różnica względem stanu wyjściowego była istotna klinicznie tylko w przypadku chorych, u których wykazano podczas leczenia dutasterydem redukcję gruczołu krokowego <5%.

Wyniki powyższych badań nie wykazują jednoznacznie przewagi DUT nad FIN w zakresie poprawy jakości życia. Również w przypadku zmiany objętości gruczołu krokowego czy też stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA), zarówno w mono- jak i duoterapii nie zaobserwowano różnic IS. Z kolei dla punktu końcowego oceniającego maksymalny przepływ cewkowy Qmax odnotowano różnicę IS na korzyść DUT, aczkolwiek tylko w dwóch badaniach – oceniającym DUT w monoterapii (Ravish 2007) oraz w duoterapii (Mohanty 2006), z czego w badaniu Mohanty 2006 różnica w wynikach osiągnęła istotność statystyczną dopiero po dłuższym okresie obserwacji, tj. 6 m-cy. Znaczenie może mieć stosowanie DUT w terapii skojarzonej, ale biorąc pod uwagę, że tylko jedno z włączonych badań RCT dotyczyło duoterapii, takie wnioski należy traktować z dużą ostrożnością. Być może pewne znaczenie ma czas trwania terapii – w badaniach w których podano wyniki dla różnych okresów obserwacji, redukcja nasilenia objawów zdaje się być większa wraz z czasem trwania leczenia.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono także badania, w których oceniano ryzyko ostrego zatrzymania moczu oraz konieczność leczenia chirurgicznego, zatem odnoszące się do drugiego z zarejestrowanych wskazań, nieujętego w złożonym wniosku refundacyjnym (również analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono z uwzględnieniem obu wskazań). W przypadku zmniejszania ryzyka ostrego zatrzymania moczu wykazano istotną statystycznie przewagę dutasterydu nad finasterydem w retrospektywnych badaniach Issa 2007 (DUT oraz FIN stosowane w połączeniu z alfa-blokerem) oraz Fenter 2008 (DUT i FIN stosowane w mono- lub duoterapii, bez wyszczególnienia wyników dla poszczególnych schematów terapeutycznych). Dla zmniejszania ryzyka leczenia zabiegowego wykazano istotną statystycznie przewagę dutasterydu nad finasterydem w retrospektywnych badaniach Kuiper 2016, Cindolo 2013, Cindolo 2013b oraz Fenter 2008 (we wszystkich badaniach DUT i FIN stosowane były w mono- lub duoterapii). Wnioskując na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, iż w części badań dutasteryd stosowany w mono- lub duoterapii wykazuje przewagę nad finasterydem stosowanym w mono- lub duoterapii w zakresie redukcji ryzyka ostrego zatrzymania moczu oraz zmniejszania ryzyka konieczności leczenia zabiegowego. Należy jednak podkreślić, iż różnice IS dla obu ocenianych parametrów nie występowały w każdym badaniu, w związku z powyższym nie można jednoznacznie potwierdzić przewagi DUT nad FIN w zakresie ocenianych parametrów.

Do głównych ograniczeń AKL należy zaliczyć niską jakość badań włączonych do przeglądu. W niektórych nie podawano dokładnej charakterystyki pacjentów, a więc nie jest do końca jasne czy populacja z badań odpowiada populacji wnioskowanej. Również w części badań nie podawano wartości wyjściowych dla ocenianych punktów końcowych, liczebności pacjentów, czy też informacji o bezpieczeństwie stosowania ocenianej technologii medycznej. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia oraz wcześniejszy opis wyników badań, dutasteryd stosowany w mono- i duoterapii wykazuje skuteczność w leczeniu BPH, aczkolwiek nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie jego wyższości nad wybranym komparatorem – finasterydem.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W ramach analizy bezpieczeństwa liczbę zgonów pacjentów spowodowanych ciężkimi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi raportowano jedynie w badaniu EPICS, w którym odnotowano 9 zgonów (niecałe 1,9%). Dla porównania DUT z FIN wykazano brak różnic IS w ocenie profilu bezpieczeństwa, a częstość występowania poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych w obu grupach była porównywalna. Najczęściej raportowanymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi były impotencja, spadek libido, infekcje układu oddechowego, bóle głowy, zawroty głowy, bóle mięśniowo-szkieletowe, co jest zbieżne z częstymi działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL Adadut. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Adadut zwrócono także uwagę na zmniejszanie średniego stężenia PSA o około 50% po 6 miesiącach terapii dutasterydem, aczkolwiek nie przekłada się to na zmniejszanie ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego, w związku z czym zaleca się oznaczenie stężenia PSA przed rozpoczęciem leczenia oraz stałe jego monitorowanie, przy czym po 6-ciu miesiącach należy wyznaczyć nowe stężenie wyjściowe PSA. W odnalezionych komunikatach dotyczących bezpieczeństwa stosowania dutasterydu zwracano uwagę na zwiększone ryzyko występowania raka gruczołu krokowego.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u chorych na BPH preparatu Adadut zamiast finasterydu nieznacznie wpływa na poprawę jakości życia - pozwala na uzyskanie niewielkiej różnicy w zakresie inkrementalnego wyniku w jednostkach QALY. Koszt zastosowania wnioskowanej technologii tj. DUT jest niższy niż koszt FIN z perspektywy płatnika publicznego, natomiast wyższy z perspektywy wspólnej: płatnika i pacjenta, co wynika z poziomu odpłatności obu leków – FIN jest refundowany w ramach ryczału, natomiast DUT kwalifikuje się do odpłatności 30%, przez co pacjent będzie ponosić większe koszty farmakoterapii dutasterydem. Obliczony w AE wnioskodawcy współczynnik ICUR wskazuje, że DUT jest technologią dominującą nad FIN z perspektywy NFZ. Ponadto, wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 134 514 zł) zarówno w perspektywie płatnika, jak i wspólnej (NFZ i pacjenta).

Największe wątpliwości analityków Agencji budzą założenia dotyczące większej skuteczności DUT w porównaniu do FIN. Jak wskazano w rozdz. 5.3.1 istotna statystycznie różnica w zakresie punktacji IPSS w monoterapii (badanie Ravish 2007), wynosząca -1,66 pkt, zgodnie z wytycznymi NICE nie jest istotna klinicznie. Natomiast różnica w punktacji IPSS w politerapii wykazana w badaniu Mohanty 2006 była istotna zarówno statystycznie, jak i klinicznie. Warto również nadmienić, że w opinii ekspertów klinicznych, przedstawionych przez wnioskodawcę nie ma różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa między DUT a FIN. Również Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii – dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz – w przekazanej AOTMiT opinii wskazuje, iż „*Dutasteryd to substancja <<bliźniacza>> w stosunku do finasterydu*” oraz „*W procesie oceny należy przyjąć, że dutasteryd odpowiada finasterydowi*”. Biorąc pod uwagę także niewielką różnicę w zakresie inkrementalnego wyniku w jednostkach QALY (wyniki oparte na badaniu Ravish 2007 i Mohanty 2006) w opinii analityków Agencji zasadne jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, której wyniki są równie prawdopodobne, jak wyniki CUA, stanowiącej podstawową analizę wnioskodawcy. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził CMA: koszt inkrementalny stosowania DUT w miejsce FIN wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej.

Jednym z parametrów obarczonych dużą niepewnością jest odsetek pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Na podstawie danych NFZ (pismo z dn. 7.03.2018 znak: DGL.036.11.2018 2018.13695.MB) oszacowano, że w 2017 roku stanowili oni 45,2% wszystkich pacjentów stosujących finasteryd – po przyjęciu w modelu wnioskodawcy tego odsetka DUT przestaje być terapią dominującą (ICUR wynosi [redacted]).

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy świadczeniobiorcy w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adadut (dutasteryd) w ramach istniejącej grupy limitowej spowoduje według szacunków wnioskodawcy spadek wydatków po stronie płatnika publicznego wynoszący ok. 290 tys. zł oraz o ok. 443 tys. zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariacie analizie z uwzględnieniem perspektywy świadczeniobiorcy, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adadut (dutasteryd) spowoduje wzrost wydatków o ok.: 5,8 mln zł oraz 9,1 mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Wykazane w analizie oszczędności po stronie płatnika publicznego wynikają przede wszystkim z faktu, iż wybrany komparator tj. finasteryd dostępny jest na liście leków refundowanych z kategorią odpłatności: ryczałt. Wobec tego wydatki płatnika publicznego są niższe przy założeniu refundacji dutasterydu, który miałby być dostępny w wykazie za odpłatnością 30% limitu finansowania. Niemniej powoduje to przeniesienie części wydatków związanych z leczeniem na pacjenta (stąd wzrost wydatków po stronie świadczeniobiorcy).

Wśród ograniczeń analizy mających istotny wpływ na wyniki można wymienić precyzję oszacowań wielkości populacji docelowej oraz prognozowane udziały w rynku.

## Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przy zastosowaniu słów kluczowych: *dutasteryd, dutasteride, Adadut, Avodart*, odnaleziono rekomendacje z pięciu instytucji tj. HAS, PBAC, PTAC, SMC, CADTH. Spośród nich tylko jedna rekomendacja była negatywna (PBAC z 2009 r. dla stosowania dutasterydu w monoterapii), w której wskazano na niepewne korzyści i wątpliwą efektywność kosztową. Natomiast w pozostałych, pozytywnych rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na neutralny koszt leczenia i skuteczność przynajmniej tak wysoką, jak w wypadku stosowania innych inhibitorów 5-a-reduktazy.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>1. Informacje złożone w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badanie Maeda 2018, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy, opublikowane online 3 października 2017, a więc przed datą złożenia wniosku.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>II. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu kwerynd przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4. ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia). W strategii i wynikach wyszukiwania przedstawionych w Rozdz. 14.1.1 AKL znajdują się błędy utrudniające powtórzenie wyszukiwania, m.in. zastosowano błędny zapis nazwy leku Avodart (powinno być Avodart), co wiąże się z uzyskaniem 0 wyników w bazie PubMed (przy zastosowaniu prawidłowej nazwy wynik wyszukiwania wynosi ponad 800 wyników), przy wyszukiwaniu dla terminu Adadut wskazano 814 publikacji w bazie PubMed, podczas gdy przy weryfikacji wyszukiwania przez analityków Agencji uzyskano wynik 0.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne wyjaśnienie.
<p>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>3. Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia). Nie podano dokładnej wartości ceny progowej z perspektywy płatnika publicznego, a jedynie wskazano, że jest ona „wyższa od ceny leku wyznaczającej limit”, tj. wynosi &gt; 20,60 PLN dla opakowania 30 kaps., &gt; 67,52 PLN dla opakowania 90 kaps. (AE Rozdz. 4.1, Tab. 13).</p>	TAK	Wyjaśnienia wnioskodawcy przedstawione w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych są wystarczające.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

CADTH 2014	CADTH. Rapid Response Report: Summary of Abstracts. Dutasteride and Finasteride for Men with Benign Prostatic Hyperplasia: Comparative Clinical Effectiveness and Safety. March 2014.
Chen 2007	Chen YH, Lin PY, Cheng YS i wsp. Post-coital gross hematuria: an unusual presentation of benign prostatic hyperplasia. <i>Asian J Androl.</i> 2007 Nov;9(6):856-858
Cindolo 2013	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. <i>World J Urol.</i> 2013 Jun;31(3):665-671.
Cindolo 2013a	Cindolo L, Berardinelli F, Fanizza C i wsp. Clinical effects and economical impact of dutasteride and finasteride therapy in Italian men with LUTS. <i>Arch Ital Urol Androl.</i> 2013 Dec 31;85(4):200-206.
Clark 2004 ARIA2001	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. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism.</i> 2004; 89(5):2179–2184.
Conte 2012	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). <i>Value in Health.</i> 2012;15(4): A192.
Desgrandchamps 2006	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. <i>BJU Int.</i> 2006 Jul;98(1):83-88.
Dolder 2006	Dolder CR. Dutasteride: a dual 5-alpha reductase inhibitor for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. <i>Ann Pharmacother.</i> 2006 Apr;40(4):658-665.
Fenter 2008	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. <i>Am J Manag Care.</i> 2008 May;14(5 Suppl 2):S154-159.
Hagerty 2004	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. <i>J Urol.</i> 2004; 171:356/Eur Urol Suppl. 2004; 3:88.
Issa 2007	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. <i>Am J Manag Care.</i> 2007 Feb;13(Suppl 1):S10-S16.
Jeong 2009	Jeong YB, Kwon KS, Kim SD i wsp. Effect of discontinuation of 5alpha-reductase inhibitors on prostate volume and symptoms in men with BPH: a prospective study. <i>Urology.</i> 2009 Apr;73(4):802-806.
Kaplan 2012	Kaplan SA, Chung DE, Lee RK i wsp. A 5-year retrospective analysis of 5a-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. <i>Int J Clin Pract.</i> 2012 Nov; 66(11):1052–1055.
Keating 2012	Keating GM. Dutasteride/tamsulosin: in benign prostatic hyperplasia. <i>Drugs Aging.</i> 2012 May 1;29(5):405-419.
Kuiper 2016	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. <i>BMC Urology.</i> 2016; 16(1):53.
Li 2013	Li Y, Wang J. Clinical efficacy and safety analysis of Dutasteride in treatment of benign prostatic hyperplasia. <i>Chinese Journal of Andrology,</i> 2013, 27(7):49-51.
Matsukawa 2014	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. <i>Int J Urol.</i> 2014 Aug;21(8):826-830.
Mohanty 2006	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. <i>Indian J Urol</i> 2006;22:130-134.
Nickel 2011 EPICS	Nickel JC, Gilling P, Tammela TL i wsp. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). <i>BJU International.</i> 2011 Aug; 108(3): 388-394.
Park 2014	Park T, Choi JY. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a systematic review and meta-analysis. <i>World J Urol.</i> 2014;32(4):1093-1105.

Ravish 2007 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.

Shigehara 2016 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.

Thomson 2005 Thomson A. Dutasteride: an evidence based review of its clinical impact in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Core Evidence*. 2005;1:143–156.

Wu 2013 Wu C, Kapoor A. Dutasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jul;14(10):1399-1408.

Wu 2014 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.

Yin 2015 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.

Yuan 2015 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.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AUA 2010 McVary K.T., et al. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Revised 2010

CEDAC 2005 Common Drug Review, CEDAC Meeting – December 15, 2004  
Notice of CEDAC Final Recommendation – January 20, 2005

CUA 2010 Nickel J. C., et al. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Canadian Urological Association Journal*, 2010, 4.5: 310.

EAU 2016 Gravas, S., et al. Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). *Eur Assoc Urol*, 2014.

FMSD/FUA 2012 Working group appointed by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Urological Association, <http://www.kaypahoito.fi/KH2017-suositukset-portlet/Tulosta?id=ccs00096> [dostęp: 28.03.2018]

HAS 2003 Avis de la commission 02 juillet 2003, Avodart 0,5 mg, capsules molles

HAS 2008 Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Avis 25 juin 2008, Examen du dossier de la specialite inscrite pour une duree de 5 ans a compter du 8 septembre 2003 (j.O du 19 septembre 2003)

HAS 2015 Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Avis 17 juin 2015, Avodart 0,5 mg, capsule molle

Japonia 2016 Homma, Yukio, et al. Clinical guidelines for male lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Urology*, 2017, 24.10: 716-729

NICE 2010 Lower urinary tract symptoms in men: management, Clinical guideline Published: 23 May 2010, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97> [dostęp: 27.03.2018]

Panel ekspertów 2012 Cózar-Olmo, J. M., et al. Consensus on the clinical impact of the new scientific evidence available on benign prostatic hyperplasia. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 2012, 36.5: 265-275

PBAC 2009a Public Summary Document July 2009 PBBAC Meeting

PBAC 2009b November 2009 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations

PBAC 2010 November 2010 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations

PBAC 2011 March 2011 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations

Prescrire 2004 Prescrire International, October 2004/volume 13, No. 73

PTAC 2012 PTAC meeting held 16 & 17 February 2012

PTU 2011 Borkowski, A., Sosnowski M, and Wolski Z., Rola farmakoterapii skojarzonej w leczeniu BPH i męskich LUTS. *Przegląd Urologiczny* 2.66 (2011): 1-12

SMC 2003 Summary of Recommendation, Dutasteride (Avodart), No. 37/03

### Pozostałe publikacje

Ackermann 2009 Ackermann R.J., Choroby dróg moczowych; W: Rosenthal T., Naughton B., Williams M., Geriatria; wyd. Czelej, Lublin, 2009.

---

AWA Urorec	Wniosek o objęcie refundacją leku Urorec (syldosyna) we wskazaniu: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn. Analiza weryfikacyjna nr OT.4350.2.2016
Beers 2008	Beers MH, Portes RS, Jones TV i wsp. (red), The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii, wydanie trzecie polskie, ELSVIER Urban & Partner Wrocław 2008
ChPL Adadut	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adadut (mm.rrrr)
Juliao 2012	Juliao A, et al. American Urological Association and European Association of Urology guidelines in the management of benign prostatic hypertrophy: revised. <i>Curr Opin Urol.</i> 2012, 22:34-9.
Kryst 2008	Kryst P. Choroby gruczołu krokowego [W:] <i>Urologia</i> , podręcznik dla studentów medycyny, red. Borkowski A., PZWL, Warszawa 2008, s.167-182
Nickel 2010	Nickel J. CUA Guideline 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. <i>Can Urol Assoc J.</i> 2010;4(5):310-16.
raport nr OT.434.29.2017	Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia, Nr: OT.434.29.2017
Szczeklik 2015	Interna Szczeklika 2015, <i>Medycyna praktyczna Kraków 2015</i> , pod red. P. Gajewskiego
Szopiński 2012	Szopiński T et al. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH) Medical treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH), <i>Postępy Nauk Medycznych</i> 4/2012, s. 362-370
Xia 2012	Xia, S. J., Cui, D., & Jiang, Q. (2012). An overview of prostate diseases and their characteristics specific to Asian men. <i>Asian journal of andrology</i> , 14(3), 458.

## 15. Załączniki

- Załącznik 1 Analiza problemu decyzyjnego dla leku Adadut (dutasteryd) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków, 2018 r.
- Załącznik 2 Analiza efektywności klinicznej dla leku Adadut (dutasteryd) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków, 2018 r.
- Załącznik 3 Analiza ekonomiczna dla leku Adadut (dutasteryd) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków, 2018 r.
- Załącznik 4 Analiza wpływu na system ochrony dla leku Adadut (dutasteryd) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków, 2018 r.
- Załącznik 5 Analiza racjonalizacyjna dla leku Adadut (dutasteryd) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, [REDACTED], [REDACTED], Kraków, 2018 r.
- Załącznik 6 Uzupelnienie do raportu HTA dla leku Adadut zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT, znak: OT.4330.2.2018.AR.2 z dnia 09.02.2018 r.
- Załącznik 7 Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu



## Załącznik 7. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 43. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne</b>								
Alfuzosinum	Alfabax, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	5909991264529	18,14	19,05	25,37	ryczałt	4,27
	Alfabax, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990746576	20,50	21,53	27,86	ryczałt	4,27
	AlfuLEK 10, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990609246	25,38	26,65	30,05	ryczałt	7,19
	Alfurion, tabl. o przedl. uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	5909991291945	13,50	14,18	20,50	ryczałt	4,27
	Alfuzostad 10 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	5909997206714	15,12	15,88	22,20	ryczałt	4,27
	Alfuzostad 10 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990619580	20,52	21,55	27,87	ryczałt	4,27
	Alugen 10 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	5909990037933	20,52	21,55	27,87	ryczałt	4,27
	Dalfaz SR 5, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	20 szt.	5909990812714	9,17	9,63	10,02	ryczałt	5,86
	Dalfaz Uno, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	5909990837816	29,16	30,62	30,05	ryczałt	11,16
	Dalfaz Uno, tabl. o przedl. uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	5909991344368	12,96	13,61	19,93	ryczałt	4,27
	Dalfaz Uno, tabl. o przedl. uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	5909991288457	13,50	14,18	20,50	ryczałt	4,27
Doxazosinum	Adadox, tabletki, 2 mg	30 tabl.	5909990901890	5,67	5,95	9,32	ryczałt	3,20
	Adadox, tabletki, 2 mg	30 tabl.	5909990901890	5,67	5,95	9,32	30%	2,80
	Adadox, tabletki, 4 mg	30 tabl.	5909990902255	11,34	11,91	17,24	ryczałt	3,20
	Adadox, tabletki, 4 mg	30 tabl.	5909990902255	11,34	11,91	17,24	30%	5,17
	Adadox, tabletki, 4 mg	90 tabl.	5909990902293	34,02	35,72	45,96	ryczałt	9,60
	Adadox, tabletki, 4 mg	90 tabl.	5909990902293	34,02	35,72	45,96	30%	13,79
	Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990969517	10,80	11,34	5,64	ryczałt	10,81
	Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990969517	10,80	11,34	5,64	30%	9,30
	Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990969616	16,85	17,69	11,27	ryczałt	12,99
	Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990969616	16,85	17,69	11,27	30%	13,17
	Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990969715	21,56	22,64	22,54	ryczałt	8,63
	Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990969715	21,56	22,64	22,54	30%	12,19
	Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	60 szt.	5909991271367	36,17	37,98	45,08	ryczałt	7,54
	Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	60 szt.	5909991271367	36,17	37,98	45,08	30%	14,66
	Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990431410	19,70	20,69	22,54	ryczałt	6,68
	Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990431410	19,70	20,69	22,54	30%	10,24
	Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 szt.	5909990431519	49,25	51,71	45,08	ryczałt	21,27
	Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 szt.	5909990431519	49,25	51,71	45,08	30%	28,39
	Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990037957	19,06	20,01	22,54	ryczałt	6,00
	Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990037957	19,06	20,01	22,54	30%	9,56
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	5909990790951	19,12	20,08	22,54	ryczałt	6,07	
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	5909990790951	19,12	20,08	22,54	30%	9,63	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 szt.	5909990884582	58,32	61,24	67,62	ryczałt	13,46
	Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 szt.	5909990884582	58,32	61,24	67,62	30%	24,15
	Doxanorm, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854318	12,96	13,61	5,64	ryczałt	13,08
	Doxanorm, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854318	12,96	13,61	5,64	30%	11,57
	Doxanorm, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854417	16,03	16,83	11,27	ryczałt	12,13
	Doxanorm, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854417	16,03	16,83	11,27	30%	12,31
	Doxanorm, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854516	19,70	20,69	22,54	ryczałt	6,68
	Doxanorm, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854516	19,70	20,69	22,54	30%	10,24
	Doxar, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484911	12,96	13,61	5,64	ryczałt	13,08
	Doxar, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484911	12,96	13,61	5,64	30%	11,57
	Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	5909991298043	5,35	5,62	8,80	ryczałt	3,20
	Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	5909991298043	5,35	5,62	8,80	30%	2,64
	Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	5909991276492	5,40	5,67	8,85	ryczałt	3,20
	Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	5909991276492	5,40	5,67	8,85	30%	2,66
	Doxar, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485017	20,30	21,32	11,27	ryczałt	16,62
	Doxar, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485017	20,30	21,32	11,27	30%	16,80
	Doxar, tabl., 4 mg	120 tabl.	5908289660289	72,36	75,98	88,13	ryczałt	12,80
	Doxar, tabl., 4 mg	120 tabl.	5908289660289	72,36	75,98	88,13	30%	26,44
	Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	5909991298050	10,69	11,22	16,29	ryczałt	3,20
	Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	5909991298050	10,69	11,22	16,29	30%	4,89
	Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	5909991276508	10,80	11,34	16,41	ryczałt	3,20
	Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	5909991276508	10,80	11,34	16,41	30%	4,92
	Doxar, tabletki, 4 mg	28 tabl.	5909991325626	9,72	10,21	15,28	30%	4,58
	Doxar, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485116	18,90	19,85	22,54	ryczałt	5,84
	Doxar, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485116	18,90	19,85	22,54	30%	9,40
	Doxazosin Genoptim, tabletki, 1 mg	30 tabletek	5909991288679	2,60	2,73	4,64	ryczałt	3,20
	Doxazosin Genoptim, tabletki, 1 mg	30 tabletek	5909991288679	2,60	2,73	4,64	30%	1,39
	Doxazosin Genoptim, tabletki, 2 mg	30 tabletek	5909991288815	5,21	5,47	8,83	ryczałt	3,20
	Doxazosin Genoptim, tabletki, 2 mg	30 tabletek	5909991288815	5,21	5,47	8,83	30%	2,65
	Doxazosin Genoptim, tabletki, 4 mg	30 tabletek	5909991288945	10,37	10,89	16,22	ryczałt	3,20
	Doxazosin Genoptim, tabletki, 4 mg	30 tabletek	5909991288945	10,37	10,89	16,22	30%	4,87
	Doxonex, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149611	13,93	14,63	11,27	ryczałt	9,93
	Doxonex, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149611	13,93	14,63	11,27	30%	10,11

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Doxonex, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149710	21,49	22,56	22,54	ryczałt	8,55
	Doxonex, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149710	21,49	22,56	22,54	30%	12,11
	Doxorion, tabletki, 2 mg	30 szt.	5909991320737	5,67	5,95	9,32	ryczałt	3,20
	Doxorion, tabletki, 2 mg	30 szt.	5909991320737	5,67	5,95	9,32	30%	2,80
	Doxorion, tabletki, 4 mg	30 szt.	5909991320751	11,34	11,91	17,24	ryczałt	3,20
	Doxorion, tabletki, 4 mg	30 szt.	5909991320751	11,34	11,91	17,24	30%	5,17
	Dozox, tabl., 4 mg	30 tabl.	5901720140005	18,90	19,85	22,54	ryczałt	5,84
	Dozox, tabl., 4 mg	30 tabl.	5901720140005	18,90	19,85	22,54	30%	9,40
	Dozox, tabl., 4 mg	90 tabl.	5901720140012	56,70	59,54	67,62	ryczałt	11,76
	Dozox, tabl., 4 mg	90 tabl.	5901720140012	56,70	59,54	67,62	30%	22,45
	Kamiren, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990491315	18,68	19,61	11,27	ryczałt	14,91
	Kamiren, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990491315	18,68	19,61	11,27	30%	15,09
	Kamiren, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990491414	20,52	21,55	22,54	ryczałt	7,54
	Kamiren, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990491414	20,52	21,55	22,54	30%	11,10
	Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnieniu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990022571	20,52	21,55	22,54	ryczałt	7,54
	Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnieniu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990022571	20,52	21,55	22,54	30%	11,10
	Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnieniu, 4 mg	60 szt.	5909991013820	38,23	40,14	45,08	ryczałt	9,70
	Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnieniu, 4 mg	60 szt.	5909991013820	38,23	40,14	45,08	30%	16,82
	Zoxon 1, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990903320	12,57	13,20	5,64	ryczałt	12,67
	Zoxon 1, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990903320	12,57	13,20	5,64	30%	11,16
	Zoxon 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903429	17,82	18,71	11,27	ryczałt	14,01
	Zoxon 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903429	17,82	18,71	11,27	30%	14,19
	Zoxon 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903511	18,79	19,73	22,54	ryczałt	5,72
	Zoxon 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903511	18,79	19,73	22,54	30%	9,28
	Zoxon 4, tabl., 4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990080267	61,56	64,64	67,62	ryczałt	16,86
	Zoxon 4, tabl., 4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990080267	61,56	64,64	67,62	30%	27,55
Tamsulosinum	Adatam, kaps. o zmodyfikowanym uwalnieniu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	5909990622726	18,25	19,16	22,54	ryczałt	5,15
	Adatam, kaps. o zmodyfikowanym uwalnieniu, twarde, 0,4 mg	90 szt.	5906414001501	54,76	57,50	67,62	ryczałt	9,72
	Apo-Tamis, kaps. o przedłużonym uwalnieniu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990045006	19,28	20,24	22,54	ryczałt	6,23

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Apo-Tamis, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 szt.	5909990900794	57,89	60,78	67,62	ryczałt	13,00
	Bazetham, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565894	17,96	18,86	22,54	ryczałt	4,85
	Bazetham Retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt.	5909990894598	18,36	19,28	22,54	ryczałt	5,27
	Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573585	18,36	19,28	22,54	ryczałt	5,27
	Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990573592	57,78	60,67	67,62	ryczałt	12,89
	Omnice 0,4, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990716418	19,44	20,41	22,54	ryczałt	6,40
	Omnice Ocas 0,4, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990219070	25,38	26,65	22,54	ryczałt	12,64
	Omsal 0,4 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt.	5909991265878	11,88	12,47	17,80	ryczałt	3,20
	Omsal 0,4 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990586196	18,14	19,05	22,54	ryczałt	5,04
	Prostamnic, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573257	19,12	20,08	22,54	ryczałt	6,07
	Ranlosin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt.	5909990048007	19,23	20,19	22,54	ryczałt	6,18
	Ranlosin, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	90 szt.	5909991092184	53,99	56,69	66,93	ryczałt	9,60
	Symlosin SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990044382	17,93	18,83	22,54	ryczałt	4,83
	Symlosin SR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 szt.	5909991136321	38,88	40,82	51,06	ryczałt	9,60
	TamisPras, tabl. o przedłużonym działaniu, 0,4 mg	30 szt.	5909990980451	19,53	20,51	22,54	ryczałt	6,50
	Tamsudil, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	5909997225937	12,53	13,16	18,50	ryczałt	3,20
	Tamsudil, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565948	19,12	20,08	22,54	ryczałt	6,07
	Tamsudil, kaps. twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	90 szt. (9 blist.po 10)	5909990565962	56,65	59,48	67,62	ryczałt	11,70
	Tamsugen 0,4 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	5909990570690	17,93	18,83	22,54	ryczałt	4,83
	TamsuLEK, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570386	19,12	20,08	22,54	ryczałt	6,07
	Tamsulosin Genoptim, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps.	5909991012465	12,52	13,15	18,48	ryczałt	3,20
	Tamsulosin Genoptim, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	60 kaps.	5909991012496	25,03	26,28	34,52	ryczałt	6,40
	Tamsulosin Genoptim, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 kaps.	5909991012502	37,55	39,43	49,67	ryczałt	9,60
	Tanyz, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430895	19,12	20,08	22,54	ryczałt	6,07
	Tanyz ERAS, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt.	5909990847808	18,36	19,28	22,54	ryczałt	5,27
	Tanyz Eras, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	60 szt.	5909990847822	38,23	40,14	45,08	ryczałt	9,70

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566068	19,39	20,36	22,54	ryczałt	6,35
	Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990566075	38,77	40,71	45,08	ryczałt	10,27
	Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 szt.	5907587609235	54,65	57,38	67,62	ryczałt	9,60
	Uprox XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt.	5909991191221	18,34	19,26	22,54	ryczałt	5,25
	Uprox XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0,4 mg	60 szt.	5909991191214	36,42	38,24	45,08	ryczałt	7,80
	Uprox XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0,4 mg	90 szt.	5909991199081	54,65	57,38	67,62	ryczałt	9,60
	Urostat, kaps. o zmodyf kowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	5909997216393	12,53	13,16	18,50	ryczałt	3,20
	Urostat 0,4 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	5909997226293	11,83	12,42	17,75	ryczałt	3,20
	Urostat 0,4 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566280	17,28	18,14	22,54	ryczałt	4,13
Terazosinum	Hytrin, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990768011	64,80	68,04	42,07	ryczałt	39,80
	Hytrin, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990768011	64,80	68,04	42,07	30%	46,45
	Hytrin, tabl., 2 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990767816	18,36	19,28	8,41	ryczałt	16,71
	Hytrin, tabl., 2 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990767816	18,36	19,28	8,41	30%	16,03
	Hytrin, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990767915	29,70	31,19	21,04	ryczałt	18,42
	Hytrin, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990767915	29,70	31,19	21,04	30%	21,53
	Kornam, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484119	19,57	20,55	9,02	ryczałt	17,52
	Kornam, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484119	19,57	20,55	9,02	30%	17,03
	Kornam, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484317	32,29	33,90	22,54	ryczałt	19,89
	Kornam, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484317	32,29	33,90	22,54	30%	23,45
<b>77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy</b>								
Finasteridum	Adaster, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909990711949	22,14	23,25	27,07	ryczałt	5,37
	Adaster, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	5909990711987	66,42	69,74	81,21	ryczałt	9,60
	Androster, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990055470	23,00	24,15	27,07	ryczałt	6,27
	Androster, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	5909990906154	69,01	72,46	81,21	ryczałt	12,32
	Antiprost, tabl. powl., 5 mg	100 szt.	5909990067787	87,48	91,85	90,23	ryczałt	24,54
	Antiprost, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990067770	23,98	25,18	27,07	ryczałt	7,29
	Apo-Fina, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990048670	23,38	24,55	27,07	ryczałt	6,67
	Apo-Fina, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	5909990938797	71,06	74,61	81,21	ryczałt	14,47

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	FinaGen, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990692781	19,44	20,41	25,27	ryczałt	4,09
	Finahit, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909990855636	15,12	15,88	21,87	ryczałt	3,20
	Finahit, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	5909990855681	45,36	47,63	59,10	ryczałt	9,60
	Finamef, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909991222673	19,44	20,41	26,40	ryczałt	3,20
	Finamef, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909991282288	19,44	20,41	26,40	ryczałt	3,20
	Finamef, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909990713127	22,68	23,81	27,07	ryczałt	5,93
	Finamef, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	5909990713141	68,04	71,44	81,21	ryczałt	11,30
	Finaran, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990082391	21,60	22,68	27,07	ryczałt	4,80
	Finaride, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991069315	21,06	22,11	27,07	ryczałt	4,23
	Finaster, tabl. powl., 5 mg	120 szt.	5909991207311	89,00	93,45	106,60	ryczałt	12,80
	Finaster, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991151218	23,98	25,18	27,07	ryczałt	7,29
	Finaster, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	5909990811045	70,09	73,59	81,21	ryczałt	13,45
	Finasterid Stada 5 mg tabletki powlekane, tabletki powlekane, 5 mg	120 tabl.	5909991284053	71,28	74,84	87,99	ryczałt	12,80
	Finasterid Stada 5 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990055098	19,98	20,98	26,97	ryczałt	3,20
	Finasterid Stada 5 mg tabletki powlekane, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	5909991289430	51,84	54,43	65,90	ryczałt	9,60
	Finasteridum Bluefish, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909991096571	15,12	15,88	21,87	ryczałt	3,20
	Finasteridum Bluefish, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	5909991096601	45,36	47,63	59,10	ryczałt	9,60
	Finpros, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	5909991025595	46,28	48,59	54,14	ryczałt	10,00
	Finpros 5 mg, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990017973	21,38	22,45	27,07	ryczałt	4,57
	Finxta, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990050895	23,89	25,08	25,27	ryczałt	8,76
	Hyplafin, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909997205762	18,36	19,28	25,27	ryczałt	3,20
	Hyplafin, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990017997	23,11	24,27	27,07	ryczałt	6,39
	Hyplafin, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909997219868	19,44	20,41	26,40	ryczałt	3,20
	Penester, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990077267	22,25	23,36	27,07	ryczałt	5,48
	Penester, tabl. powl., 5 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	5909990077274	72,36	75,98	81,21	ryczałt	15,84
	Proscar, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990362110	22,68	23,81	25,27	ryczałt	7,49
	Symasteride, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990074105	20,52	21,55	27,07	ryczałt	3,67
	Symasteride, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	5909991107871	57,51	60,39	71,86	ryczałt	9,60
	Uronezyr, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909991088842	19,44	20,41	26,40	ryczałt	3,20
	Zasterid, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909991053710	20,52	21,55	25,27	ryczałt	5,23