

Sylodosyna (Silodosin Recordati®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
czerwiec 2020

Autorzy raportu:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Cytowanie: [Redacted] Sylodosyna (Silodosin Recordati®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2020.

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy	6
Streszczenie	8
1 Cel analizy	11
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.2 Patogeneza i czynniki ryzyka	12
2.3 Epidemiologia.....	14
2.4 Objawy.....	16
2.5 Historia naturalna.....	17
2.6 Rokowanie	18
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka.....	18
2.8 Aktualne postępowanie medyczne	22
2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	24
2.9.1 Opinia ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego 2015 r.....	24
2.9.2 Wytyczne European Association of Urology 2020 r.....	25
2.9.3 Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence 2010/2015 r...	26
2.9.4 Wytyczne American Urological Association 2010 r.	26
2.9.5 Wytyczne Finnish Medical Society Duodecim 2008 r.....	27
2.9.6 Wytyczne Canadian Urological Association 2018 r.....	27
2.9.7 Wytyczne Haute Autorité de Santé 2003 r.....	28
2.10 Wybór populacji docelowej.....	28
2.10.1 Liczebność populacji docelowej.....	28
3 Interwencja.....	35
3.1 Charakterystyka interwencji.....	35
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	36
3.1.2 Przeciwwskazania	36
3.1.3 Przedawkowanie	37
3.1.4 Działania niepożądane	37

3.2	Status refundacyjny w Polsce.....	39
3.2.1	Warunki refundacji	39
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	39
3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	43
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	46
3.2.5	Refundowane technologie medyczne	48
4	Komparatory	50
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	50
4.2	Tamsulosyna – komparator główny.....	52
4.2.1	Status rejestracyjny komparatora.....	52
4.2.2	Przeciwwskazania	53
4.2.3	Przedawkowanie.....	53
4.2.4	Działania niepożądane.....	54
4.3	Doksazosyna – komparator alternatywny	55
4.3.1	Dane produktu	55
4.3.2	Status rejestracyjny.....	56
4.3.3	Przeciwwskazania	56
4.3.4	Przedawkowanie.....	57
4.3.5	Działania niepożądane.....	57
5	Efekty zdrowotne.....	60
5.1	Rodzaj i jakość dowodów.....	61
6	Podsumowanie	62
	Aneks.....	64
	Spis tabel.....	85
	Spis ilustracji.....	86
	Piśmiennictwo	87

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUA	<i>American Urological Association</i>
BOO	przeszkoda podpęcherzowa (ang. <i>bladder outlet obstruction</i>)
BPE	powiększenie stercza (ang. <i>benign prostatic enlargement</i>)
BPH	łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>)
BPO	przeszkoda podpęcherzowa (ang. <i>benign prostatic obstruction</i>)
CLCR	klirens kreatyniny
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>
LUTS	objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. <i>lower urinary tract symptoms</i>)
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostatic specific antygen</i>)
PVR	objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. <i>postvoid residual</i>)
Q_{max}	maksymalny przepływ cewkowy
USG	badanie ultrasonograficzne

Słowa kluczowe

sylodosyna, łagodny rozrost gruczołu krokowego, analiza problemu decyzyjnego

Streszczenie

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*, BPH) to choroba występująca u mężczyzn i związana z rozrostem komórek gruczołowych i komórek podścieliska gruczołu krokowego, powodująca zwężenie drogi odpływu moczu.²

Definicja histopatologiczna określa łagodny rozrost stercza jako proces chorobowy charakteryzujący się rozrostem komórek zrębu i nabłonka, rozpoczynający się w strefie okołocewkowej gruczołu krokowego.²

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

Dane dotyczące epidemiologii BPH w Polsce są skąpe, niemniej wynika z nich, że objawy sugerujące istnienie BPH występują u około 50% mężczyzn powyżej 50. roku życia.³

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). Kod ICD-10 N40 opisuje populację szerszą niż wnioskowana (na bazie danych NFZ nie jest możliwe wyodrębnienie jedynie pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego).¹³ Zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla syłodosyny z 2016 roku uciążliwe LUTS, o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, występują u około połowy mężczyzn, u których stwierdza się zmiany histologiczne o typie BPH.¹²

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których syłodosyna może być zastosowana oszacowano na podstawie zużycia leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne przy założeniu stosowania jednej tabletki dziennie (PDD, ang. *prescribed daily dose*) (ekstrapolacja liniowa danych NFZ: Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na IV kwartały lat 2012-2018 oraz danych Wnioskodawcy [chorzy aktualnie leczeni syłodosyną]). Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których syłodosyna może być zastosowana oszacowano na [REDACTED] w kolejnych latach po wprowadzeniu finansowania.

Populację docelową dla syłodosyny oszacowano po uwzględnieniu udziału syłodosyny w rynku PDD leków blokujących receptory α -adrenergiczne w krajach o zbliżonym PKB do Polski. Z uwagi na [REDACTED]

[REDACTED]

Do leczenia farmakologicznego BPH stosuje się leki należące do następujących grup:

- leki blokujące receptory α -1 adrenergiczne,
- leki wpływające na środowisko hormonalne stercza,
- leki antymuskarynowe,
- preparaty pochodzenia roślinnego.

Racjonalnie uzasadnione leczenie farmakologiczne dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS – *lower urinary tract symptoms*)/BPH oparte jest zasadniczo na dwóch grupach leków – lekach blokujących receptory α -adrenergiczne oraz na lekach hamujących aktywność 5- α reduktazy.⁶

Komparatory dla sylodosyny mogą stanowić inne leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne, stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego, stanowiące istniejącą praktykę w Polsce.

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

- alfuzosyna,
- doksazosyna,
- tamsulosyna,
- terazosyna.¹⁵

Udział tamsulosyny w rynku blokerów receptora alfa-adrenergicznego jest dużo większy niż udział doksazosyny (63% vs 33%; dane NFZ). Uwzględniając chronologiczne dopuszczenie do obrotu doksazosyny i tamsulosyny oraz zbliżoną skuteczność leków zgodnie z wytycznymi *European Association of Urology* i *American Urological Association*, jako główny komparator dla sylodosyny można uznać **tamsulosynę**, podczas gdy **doksazosyna** może stanowić komparator alternatywny (dodatkowy).

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

Sylodosyna nie jest obecnie finansowana w Polsce. Wnioskowane warunki objęcia refundacją sylodosyny obejmują włączenie sylodosyny do istniejącego grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sylodosyny (Silodosin Recordati®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w porównaniu z tamsulosyną (główny komparator), doksazosyną (komparator alternatywny) oraz brakiem stosowania sylodosyny (stosowaniem placebo; na potrzeby analizy bezpieczeństwa).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli mężczyźni z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> , BPH)
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> • sylodosyna
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • tamsulosyna (główny komparator); • doksazosyna (komparator alternatywny); • brak stosowania sylodosyny (stosowanie placebo) – na potrzeby analizy bezpieczeństwa.
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku kwestionariusza <i>International Prostate Symptom Score</i>; • odpowiedź na leczenie na podstawie <i>International Prostate Symptom Score</i>; • zmiana wyniku podskali <i>International Prostate Symptom Score</i> dotyczącej przechowywania moczu; • zmiana wyniku podskali <i>International Prostate Symptom Score</i> dotyczącej oddawania moczu; • zmiana wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza <i>International Prostate Symptom Score</i>; • zmiana maksymalnego przepływu cewkowego; • odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego; • zmiana objętości wydalanego moczu; • zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji; • ocena parametrów uroflowmetrycznych; • zmiana wielkości prostaty; • ocena funkcji seksualnych; • jakość życia. <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie; • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; • ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zgony; • poszczególne zdarzenia niepożądane; • poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych sylodosyny (Silodosin Recordati®, ██████████) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania sylodosyny w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).¹

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*, BPH) to choroba występująca u mężczyzn i związana z rozrostem komórek gruczołowych i komórek podścieliska gruczołu krokowego, powodująca zwężenie drogi odpływu moczu.²

Definicja histopatologiczna określa łagodny rozrost stercza jako proces chorobowy charakteryzujący się rozrostem komórek zrębu i nabłonka, rozpoczynający się w strefie okołocewkowej gruczołu krokowego.²

Gruczoł krokowy lub stercz (po łacinie: *prostata*) należy do układu męskich narządów płciowych. Jest nieparzystym narządem mięśniowo-gruczołowym o gładkiej powierzchni, wielkości średniego kasztana o wymiarach: 4 x 3 x 2 cm. Stercz ma kształt ściętego stożka, spłaszczonego w wymiarze przednio-tylnym, zwróconego podstawą ku górze, którą przylega do dna pęcherza moczowego. Stercz znajduje się pod pęcherzem moczowym, ku tyłowi od spojenia łonowego. Od bańki odbytnicy oddziela go powięź Denovilliersa. Na przestrzeni ok. 25 mm pierścieniowato otacza tylną (przypęcherzową) część cewki moczowej, która w tym miejscu przyjmuje nazwę cewki sterczowej. Z tego względu klinicznym wyrazem większości chorób stercza są objawy i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS – *lower urinary tract symptoms*).³

W wydzielinie gruczołu krokowego znajdują się m.in. kwaśna fosfataza (ang. *prostatic acid phosphatase*, PAP) i swoisty antygen sterczowy (ang. *prostatic specific antigen*, PSA). Szczególnie oznaczenie PSA ma niewątpliwy udział w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia raka stercza.⁴

2.2 Patogeneza i czynniki ryzyka

Etiologia BPH nie jest do końca poznana. Wiadomo, że zarówno rak, jak i łagodny rozrost stercza są chorobami hormonozależnymi i do ich rozwoju niezbędna jest hormonalna funkcja jąder. Choroba nie rozwija się w całym narządzie, lecz jedynie w strefie przejściowej, fragmentie stercza zlokalizowanym dogłowowo od wzgórka nasiennego, bocznie i ku tyłowi od cewki.⁵

Strefa obwodowa gruczołu krokowego jest pierwotnym miejscem rozwoju raka. Łagodny rozrost (BPH – *benign prostatic hyperplasia*), polegający na zwiększeniu liczby komórek zrębu i frakcji gruczołowej, dotyczy strefy przejściowej stercza. Rozrost w tym obszarze prowadzi do powstania struktury określanej mianem gruczolaka. Gruczolak jest objęty przez tzw. torebkę chirurgiczną, którą tworzy tkanka zepchniętej na zewnątrz strefy obwodowej i tkanka spoidła przedniego. Ilościowy udział zrębu włóknisto-mięśniowego oraz elementów gruczołowych w rozroście gruczołu krokowego jest osobniczo różny i stanowi podstawę do wyodrębnienia odmiennych typów histopatologicznych BPH – od typu z dużą przewagą utkania zrębowego po typ z dominacją tkanki gruczołowej, przy

czym najczęściej występuje rozrost o charakterze włóknisto-mięśniowo-gruczolakowatym.

Sterczone jest narządem hormonozależnym i podlega wpływowi hormonów płciowych – rozwój i rozrost frakcji gruczolowej stymulują androgeny, estrogeny wywierają wpływ na zrąb stercza. Rozrost zrębu oddziałuje również na komórki gruczolowe, pobudzając je także do rozrostu. Istnieją przesłanki sugerujące, że do BPH dochodzi w wyniku działania czynników wzrostowych (*growth factors*) na zrąb gruczołu krokowego i część gruczolową jego strefy przejściowej. Inna teoria stanowi, że rozrost stercza powstaje w wyniku zaburzenia równowagi ilościowej pomiędzy liczbą komórek obumierających w następstwie apoptozy a liczbą komórek nowopowstających. Przyjmuje się, że rozwój BPH jest następstwem kilku różnych, jednak łącznie działających procesów patologicznych. Wiadomo, że czynnikami niezbędnymi dla powstania tej choroby są czynność hormonalna jąder (BPH nie występuje u mężczyzn pozbawionych jąder przed okresem dojrzałości płciowej) oraz proces starzenia (BPH występuje na ogół u mężczyzn ponad 60-letnich).⁶

Czynniki ryzyka

Udowodniono, że spośród wielu czynników ryzyka najważniejsze są: starzenie się organizmu i androgeny, a ponadto:

- wiek mężczyzny – łagodny rozrost stercza jest zwykle traktowany jako naturalna konsekwencja starzenia się organizmu; zaobserwowano, że zapadalność na ww. chorobę wyraźnie wzrasta z wiekiem. Najwięcej danych dostarczają badania autopsyjne. Zmiany histopatologiczne charakterystyczne dla łagodnego rozrostu stercza stwierdza się u ponad 90 proc. badanych mężczyzn powyżej 80. roku życia;
- hormony;
- rasa i strefy geograficzne – rzadziej chorują Arabowie, mieszkańcy Afryki i przedstawiciele rasy żółtej, chociaż Murzyni amerykańscy częściej wymagają interwencji lekarskiej aniżeli biali Amerykanie. Prawdopodobnie u rasy czarnej wcześniej następuje starzenie;
- czynniki środowiskowe – badania epidemiologiczne dowodzą, że na łagodny rozrost stercza częściej chorują mieszkańcy dużych miast, zamieszkujący tereny zanieczyszczone. Łagodny rozrost stercza występuje częściej u ludzi wykształconych, prowadzących siedzący tryb życia;
- odżywianie – wśród niekorzystnych czynników w odżywianiu należy wymienić: nadmiar spożywanego mięsa i jego przetworów przy niedoborze jarzyn, nadmierną ilość przypraw, leków, stres i napięcie nerwowe, także nadużywanie alkoholu i palenie papierosów;
- seks – wpływ aktywności seksualnej na rozwój łagodnego rozrostu stercza jest niejasny. Niektórzy podają, że nadmiar lub wstrzeźliwość mają zwiększyć czynniki ryzyka;
- inne schorzenia – łagodny rozrost stercza rozwija się częściej u diabetyków oraz pykników, co tłumaczy się korelacją pomiędzy produkcją estrogenów a masą ciała.

W marskości wątroby częstość występowania łagodnego rozrostu stercza jest zdecydowanie mniejsza.³

2.3 Epidemiologia

Częstość występowania histopatologicznych cech BPH zależy od wieku - zwiększa się zwykle po 40. roku życia. W 60. roku życia częstość występowania BPH przekracza zwykle 50%, a w 85. roku życia osiąga 90%.²

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

W badaniach przeprowadzonych u mężczyzn w wieku 60-70 lat, łagodny rozrost gruczołu krokowego stwierdzono u 80% badanych. Jak wynika z badań statystycznych, na objawy łagodnego przerostu stercza uskarża się około 31% mężczyzn powyżej 50. roku życia i co najmniej 50% mężczyzn powyżej 60. roku życia. Około 20% mężczyzn powyżej 50. roku życia w USA poddaje się chirurgicznemu leczeniu BPH z powodu utrudnionej mikcji i objawów przeszkodowych w odpływie moczu. W wyniku szeroko rozpowszechnionych badań ultrasonograficznych układu moczowo-płciowego, zmiany sterczowe stwierdza się u ponad 80% mężczyzn powyżej 70. roku życia.⁸

W dużym badaniu retrospektywnym w populacji 80 774 mężczyzn po 45. roku życia przeprowadzonym w Holandii wykazano występowanie objawów ze strony dolnych dróg moczowych (*lower urinary tract symptoms* – LUTS)/BPH u 15 na 1 000 pacjentów. Częstość występowania BPH oszacowana w tym badaniu wynosi 10,3%.⁹

Na podstawie długoterminowego badania dotyczącego procesów starzenia, przeprowadzonego w Baltimore, USA (*BLSA – Baltimore Longitudinal Study on Aging*) stwierdzono, że objawy kliniczne BPH występują u około 60% mężczyzn w wieku 60 lat. Natomiast dane uzyskane w ramach badania przeprowadzonego w populacji ogólnej mężczyzn w wieku 40-79 lat mieszkających w amerykańskim hrabstwie Olmsted (*Olmsted County Study*) wskazują, że LUTS o co najmniej umiarkowanym nasileniu dotyczą 13% mężczyzn w wieku 40-49 lat oraz 28% mężczyzn w wieku powyżej 70 lat.⁶ W populacji badanej w Kanadzie, objawy BPH w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego występowały u 23%. Wyniki dotyczące chorobowości/częstość objawów z dolnych dróg moczowych (LUTS) w Europie były podobne do wyników opisanych w Stanach Zjednoczonych.⁷

Duża analiza danych z bazy prowadzonej przez lekarzy rodzinnych w Europie wykazała chorobowość objawów z dolnych dróg moczowych (LUTS), która sugerowała częstość występowania BPH, wynoszącą 10,3% u mężczyzn w wieku powyżej 45 lat i zwiększała się do 24% u mężczyzn, którzy ukończyli 80 lat.⁷

Wyniki badań pośmiertnych oceniają, że cechy BPH występują u 40% mężczyzn w wieku 50 lat, u 70% - w wieku 60 lat oraz u 88% mężczyzn w wieku 80 lat.⁷

W Szkocji oraz w rejonie Maastricht w Holandii, chorobowość wzrastała z 14% u mężczyzn w wieku 40 lat do 43% u mężczyzn w wieku 60 lat. W zależności od liczebności grupy badanej, chorobowość w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego wynosiła od 14% we Francji do 30% w Holandii.⁷

Dane dotyczące epidemiologii BPH w Polsce są skąpe, niemniej wynika z nich, że objawy sugerujące istnienie BPH występują u około 50% mężczyzn powyżej 50. roku życia.⁶ Według danych konsultanta krajowego z zakresu urologii, w 1994 roku leczeniu zabiegowemu poddano w Polsce prawie 12 tys. mężczyzn, a w 2000 roku – około 20 tys.³

W badaniu przeprowadzonym w Lublinie w 2000 roku z udziałem 1 004 mężczyzn, łagodny rozrost gruczołu krokowego zdiagnozowano u 77,1% u pacjentów między 51. a 70. rokiem życia.¹⁰

Zgodnie ze stanem na 2012 rok ocenia się, że liczba mężczyzn dotkniętych BPH w Polsce przewyższa 2 miliony.⁶

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) za rok 2010 w Polsce żyje obecnie prawie 8 mln mężczyzn powyżej 40 r.ż. Przy założeniu, że u 50% z nich dojdzie do rozwoju w przyszłości histologicznego BPH, który u połowy będzie dawał dokuczliwe objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) lub BPO (przeszkoda podstępcherzowa, ang. *benign prostatic obstruction*) to ok. 2 mln mężczyzn po 40. r.ż. będzie wymagało w przyszłości leczenia farmakologicznego bądź zabiegowego.¹¹

Na podstawie danych o ludności Polski (GUS) i częstotliwości występowania łagodnego rozrostu stercza w latach 2012-2015 szacowana chorobowość kształtuje się następująco: 2,36 mln w roku 2012 oraz 2,38 mln, 2,41 mln i 2,43 mln w kolejnych latach. Szacowana zapadalność w 2012 roku wynosiła 116 262, a w kolejnych latach szacowana jest odpowiednio na 118 189, 120 035 i 121 877 osób.¹¹

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla sylodosyny z 2016 roku 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.¹²

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). Kod ICD-10 N40 opisuje populację szerszą niż wnioskowana (na bazie danych NFZ nie jest możliwe wyodrębnienie jedynie pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego).¹³

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla syldosyny z 2016 roku uciążliwe LUTS, o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, występują u około połowy mężczyzn, u których stwierdza się zmiany histologiczne o typie BPH.¹²

2.4 Objawy

Obraz kliniczny BPH składa się z kilku częściowo niezależnych od siebie elementów:

- powiększenia stercza (*benign prostatic enlargement* – BPE);
- przeszkody podpęcherzowej (*bladder outlet obstruction* – BOO); jeśli przeszkoda wywołana jest przez BPH, a nie przez raka, można stosować bardziej szczegółowe określenie: *benign prostatic obstruction* (BPO);
- objawów ze strony dolnych dróg moczowych (*lower urinary tract symptoms* – LUTS).⁵

Łagodny rozrost gruczołu krokowego, jedna z najczęstszych chorób pojawiających się z wiekiem u mężczyzn, może się wiązać z dokuczliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (*lower urinary tract symptoms* – LUTS), które pogarszają jakość życia wskutek zaburzenia zarówno normalnej dziennej aktywności, jak i snu. Głównymi dolegliwościami zgłaszanymi przez chorych na BPH są zazwyczaj dokuczliwe LUTS w postaci częstego oddawania moczu, naglącego parcia na mocz i oddawania moczu w nocy, słabego i przerywanego strumienia moczu oraz uczucia niezupełnego opróżnienia pęcherza moczowego.²

Nasilenie LUTS, ich ujemny wpływ na jakość życia chorych oraz przeszkoda podpęcherzowa, która może doprowadzić do powikłań w postaci zakażenia dróg moczowych, rosnącego zalegania moczu w pęcherzu, rozstrzeni pęcherza, a nawet przewlekłej niewydolności nerek, są głównymi przesłankami zmuszającymi do wszczęcia leczenia chorych na BPH (3). **Najczęstszymi objawami BPH są: częstomocz, konieczność oddawania moczu w nocy, zwężenie strumienia moczu, częste gwałtowne parcie na mocz i wydłużenie czasu mikcji.** Objawy i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) towarzyszące BPH możemy podzielić na dwie grupy – objawy podrażnienia i objawy świadczące o przeszkodzie podpęcherzowej (patrz poniższa tabela).⁶

Tab. 2. Najczęściej występujące objawy i dolegliwości towarzyszące łagodnemu rozrostowi stercza.⁶

Objawy fazy gromadzenia moczu w pęcherzu („podrażnienia” pęcherza)	Objawy fazy wydalania moczu z pęcherza (przeszkody podpęcherzowej)
– częstomocz	– wyczekiwanie na mikcję
– oddawanie moczu w nocy	– zwężenie strumienia moczu
– gwałtowne parcie na mocz	– wydłużenie czasu mikcji
– brak możliwości powstrzymania mikcji	– przerywany strumień moczu
– ból w czasie mikcji	– wykapywanie moczu z cewki po mikcji
	– uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza

Objawy BPH można podzielić na objawy fazy napełniania (częstomocz, nokturia, parcia naglące, nietrzymanie moczu z parć) oraz objawy fazy opróżniania (słaby strumień moczu, wyczekiwanie na mikcję, mikcja przerywana, uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza).⁵

Objawy towarzyszące łagodnemu przerostowi stercza pogarszają w znacznym stopniu jakość życia, powodując zmniejszenie aktywności w pracy, zaburzenia snu, pojawia się uczucie stałego zmęczenia i nieдомoga seksualna.⁴

2.5 Historia naturalna

Zmiany zachodzące w gruczole krokowym mają wpływ na pęcherz moczowy. Coraz większa przeszkoda w odpływie moczu wywoływana przez powiększający się stercz powoduje, że wypieracz musi kurczyć się z większą siłą. W rezultacie dochodzi do widocznego w badaniu ultrasonograficznym (USG) pogrubienia ścian pęcherza oraz przerostu pojedynczych włókien wypieracza widocznych podczas cystoskopii jako beleczki (pęcherz beleczkowy lub trabekulowany) bądź też w badaniach radiologicznych jako nierówny zarys zakontrastowanego pęcherza. Pomiędzy pogrubiałymi włóknami mogą tworzyć się uchyłki. Jeśli przeszkoda nadal narasta, w pewnym momencie pęcherz nie jest w stanie opróżnić się całkowicie i mocz zalega po mikcji. Zalegający mocz ułatwia tworzenie się kamieni i występowanie zakażeń.⁵

W naturalnym przebiegu łagodnego rozrostu stercza wyróżnia się najczęściej IV okresy/stadia kliniczne:

- okres I – stadium bezobjawowe: brak objawów klinicznych; badaniem klinicznym oraz przy pomocy USG stwierdza się niewielkie powiększenie stercza, a maksymalny przepływ cewkowy wynosi 20 ml/s przy prawidłowej krzywej mikcyjnej. Pacjenci w tym okresie nie wymagają leczenia, lecz bacznej obserwacji;
- okres II – stadium podrażnienia: pojawia się okresowy częstomocz i parcia naglące. Badaniem klinicznym i przy pomocy USG stwierdza się miernego stopnia powiększenie stercza, natomiast po mikcji nie występuje zaleganie moczu w pęcherzu. Przepływ cewkowy i krzywa mikcyjna są jeszcze prawidłowe. W tym okresie można zastosować leczenie zachowawcze;
- okres III – stadium zalegania moczu: występują stałe zaburzenia w oddawaniu moczu, pojawia się częste oddawanie moczu w nocy (*nycturia*), długie wyczekiwanie na rozpoczęcie mikcji, przedłużenie mikcji, wąski, często przerywany strumień moczu, parcia naglące, a niekiedy wyciek kropli moczu po każdej mikcji. Największe dolegliwości występują w mikcji porannej. Badanie kliniczne wykazuje powiększenie stercza, w USG stwierdza się także przerost 3. płata. Pojawia się zaleganie moczu w pęcherzu, niekiedy dołącza się infekcja. Krzywa mikcyjna jest nieprawidłowa, a przepływ cewkowy spada do 10 ml/s. Leczenie zachowawcze jest skuteczne w początkowym okresie tego stadium, później nie przynosi poprawy. Konieczne jest leczenie zabiegowe;

- okres IV – stadium dekompensacji: dochodzi do znacznego zalegania moczu w pęcherzu lub do całkowitego zatrzymania. Pojawia się bezwiedne wyciekanie moczu (ischuria paradoxa). Ponieważ dolegliwości narastają powoli, często chory nie ma świadomości ciężkości schorzenia. Dopiero pogarszanie się stanu ogólnego skłania do szukania porady lekarskiej. Ściana pęcherza ulega przerostowi, pojawiają się uchyłki lub pseudouchyłki, kamica pęcherza. Skrócenie pęcherzowych, śródściennych odcinków moczowodów jest przyczyną cofania się moczu z pęcherza do moczowodów i nerek, powodując obustronne poszerzenie, niekiedy znacznego stopnia, moczowodów i układów kielichowo-miedniczkowych (wodonercze). Powoli rozwija się niewydolność nerek, pojawia się mocznica, poziomy mocznika i kreatyniny są podwyższone.

Mniejsza zdolność zagęszczania moczu wzmaga pragnienie, chory traci apetyt. Pojawiają się: apatia, osłabienie, nudności, niekiedy wymioty. Zakażenie moczu nasila niewydolność nerek, prowadząc do stanu septycznego. Stan chorego staje się bardzo ciężki. Konieczne jest natychmiastowe założenie cewnika i dalsze intensywne leczenie zależne od stanu ogólnego. Zbyt późne wdrożenie leczenia kończy się śmiercią chorego.³

2.6 Rokowanie

BPH jest chorobą rozwijającą się powoli. Względne ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu lub wskazań do leczenia chirurgicznego u chorych z BPE i BPO obserwowanych przez 10 lat ocenia się na około 10%. BPH u większości chorych nie powoduje niekorzystnych następstw (rozstrzenia pęcherza, poszerzenia górnych dróg moczowych, wodonercza), ani powikłań (zakażenie dróg moczowych, kamica moczowa, niewydolność nerek), stanowiących bezwzględne wskazania do leczenia chirurgicznego. Dominującą grupę chorych na BPH stanowią ci, których wystarczy objąć bacznią obserwacją (ang. *watchful waiting*) oraz ci, u których występują wskazania do leczenia farmakologicznego.¹⁴

2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Choroby dolnych dróg moczowych pojawiające się z wiekiem u mężczyzn powodują występowanie podobnych, jeśli nie takich samych objawów. Dlatego istotne w przypadku chorych z LUTS jest ustalenie, czy objawy są powodowane przez BPH. Przyczyny niezwiązane ze sterczem można wykluczyć u znaczącej liczby chorych na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i badania ogólnego moczu.²

Badanie ogólne moczu

To obowiązkowe badanie u chorych diagnozowanych z powodu LUTS, gdyż jedną z ich przyczyn może być zakażenie układu moczowego. U chorych z przeszkodą podpęcherzową i zaleganiem moczu w pęcherzu istnieje większe ryzyko występowania bakteriurii i zakażeń układu moczowego.

Badanie palcem przez odbytnicę

Jest niezbędne, aby wykluczyć wyczuwalnego raka stercza oraz ostre zapalenie gruczołu. U chorych z BPE badanie to umożliwi szacunkową ocenę wielkości stercza, ale nic nie mówi o przeszkodzie pod-pęcherzowej.

Ultrasonografia

Za pomocą badania USG można ocenić następujące parametry stercza:

- objętość stercza (rozmiary gruczołu krokowego nie korelują z nasileniem przeszkody podpęcherzowej);
- kształt gruczołu (wielkość trzeciego płata gruczołu i stopień wpuklania się go do pęcherza - związany z oceną ryzyka zatrzymania moczu);
- obecność zwapnień; świadczą o występowaniu przewlekłego zapalenia, które często współistnieje z histologicznym obrazem BPH.

Oceniając pęcherz moczowy należy zwrócić uwagę na:

- objętość moczu zalegającego po mikcji (postvoid residual - PVR);
- grubość ścian pęcherza moczowego;
- kamice pęcherza (potencjalna przyczyna LUTS);
- guzy pęcherza (potencjalna przyczyna LUTS).

Ultrasonografia przez odbytniczą (transrectal ultrasound - TRUS) nie jest wykonywana rutynowo. Pozwala na dokładniejszą ocenę objętości stercza, jak również umożliwia ocenę wielkości strefy przejściowej. Większość wytycznych nie zaleca USG jako rutynowego badania mężczyzn z LUTS, dostarcza ono jednak bardzo ważnych informacji.

Uroflowmetria

Jest to pomiar tempa przepływu moczu przez cewkę podczas mikcji. Ponieważ siła strumienia zależy zarówno od wielkości przeszkody podpęcherzowej, jak i siły wypieracza, badanie to nie daje pewnej odpowiedzi co do obecności przeszkody. Najważniejszym parametrem jest maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}). Koniecznie trzeba dokonać więcej niż jednego pomiaru, gdyż jeden wynik może być niemiarodajny. Objętość mikcji podczas badania powinna być większa niż 150 ml.

Przeszkodę podpęcherzową rozpoznaje się u:

- 88% chorych z $Q_{max} < 10$ ml/s
- 57% chorych z Q_{max} między 10 a 14 ml/s
- 33% chorych z $Q_{max} > 15$ ml/s.

Zaleganie moczu po mikcji

Zaleganie moczu po mikcji świadczy o tym, że wypieracz nie jest w stanie wygenerować odpowiednio wysokiego ciśnienia, aby pokonać przeszkodę podpęcherzową. Znacznie rzadziej mocz może zalegać wskutek pierwotnej niewydolności wypieracza. PVR można zmierzyć za pomocą badania USG lub zakładając cewnik do pęcherza. Cewnikowanie jest jednak sposobem zbyt inwazyjnym, aby go stosować w codziennej praktyce. Wartość PVR

nie koreluje z nasileniem LUTS, w pewnym stopniu jednak zależy od wielkości gruczołu krokowego. Nie ma zdefiniowanej wartości, powyżej której zaleganie uważa się za znamienne. W praktyce PVR <30 ml można uznać za nieznaczące, jednak już utrzymujące się stale PVR >50 ml trzeba uznać za ważny symptom. U chorych z PVR >100 ml należy rozważyć chirurgiczne usunięcie przeszkody podpęcherzowej. Znaczne PVR (200-300 ml) może sugerować, iż nawet po inwazyjnym usunięciu BOO dysfunkcja pęcherza moczowego pozostanie. Interesującym parametrem jest frakcja zalegająca (residual fraction - RF), którą definiuje się jako stosunek objętości moczu zalegającego do objętości moczu przed mikcją. W większości przypadków parametr ten utrzymuje się na stałym poziomie u danego chorego. Mimo iż jest to ciekawy parametr, nie ma on znaczenia przy planowaniu leczenia ani określaniu rokowania.

Pogrubienie ściany pęcherza moczowego

Grubość ścian pęcherza można zmierzyć za pomocą badania USG. Grubość >5 mm wskazuje (choć nie zawsze) na przerost mięśnia wypieracza. Nie ma standardu dotyczącego objętości pęcherza, przy której dokonuje się pomiaru.

Badanie ciśnieniowo-przepływowe

Badanie polega na jednoczesnym pomiarze tempa przepływu moczu przez cewkę i ciśnienia wypieracza. Wymaga założenia cewników do pęcherza i odbytnicy, dlatego nie jest zbyt dobrze tolerowane przez chorych. Pozwala rozpoznać nadaktywność wypieracza - jedną z przyczyn LUTS. Specjalnie opracowane nomogramy umożliwiają rozpoznanie i ocenę nasilenia przeszkody w odpływie moczu.

Badanie ciśnieniowo-przepływowe jest badaniem inwazyjnym i uciążliwym, dlatego, mimo iż najdokładniej pozwala ocenić BOO, nie jest wykonywane rutynowo. Wskazaniem do jego przeprowadzenia jest niejasny wynik nieinwazyjnych testów urodynamicznych (uroflowmetrii i zalegania moczu po mikcji), zwłaszcza u młodych mężczyzn, u których rozważa się podjęcie leczenia inwazyjnego. Badanie to należy wykonać również wtedy, gdy podejrzewamy istnienie wysoko-ciśnieniowej i wysokoprzepływowej przeszkody lub gdy podejrzewamy inne przyczyny dysfunkcji pęcherza.⁵

Ocena dolegliwości

U każdego chorego zgłaszającego się z objawami BPH w badaniu wstępnym do oceny nasilenia dolegliwości należy zastosować punktową skalę objawów *American Urological Association* (AUA; taką samą jak kwestionariusz *International Prostate Symptom Score* [IPPS]).

Większość chorych zgłasza się do lekarza z powodu BPH, ponieważ dolegliwości obniżają jakość ich życia. Dlatego ocena stopnia nasilenia dolegliwości jest najważniejszym czynnikiem w ocenie stopnia zaawansowania choroby, odpowiedzi na leczenie oraz w wykrywaniu postępu choroby u mężczyzn poddawanych bacznej obserwacji.²

Obecnie w szacowaniu dolegliwości spowodowanych przez BPH powszechnie stosowany jest międzynarodowy system oceny punktowej objawów towarzyszących chorobom prostaty (*International Prostate Symptom Score*, IPSS) oraz jakości życia (ang. *quality of life*, QoL). Kwestionariusz IPSS powstał na podstawie punktowej skali objawów Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (patrz poniższa tabela). Zawiera siedem pytań, w których odpowiedzi punktowane są w skali od 0 do 5. Uzyskany wynik pozwala na wstępną ocenę nasilenia zaburzeń mikcji:

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

Odpowiedź na pytanie o jakość życia (0-6 pkt.) stanowi dobrą podstawę zrozumienia przez lekarza samopoczucia chorego. Istnieją również inne, mniej popularne kwestionariusze, takie jak AUA-SS – *American Urological Association Symptom Score*, czy *Boyersky Score*.¹⁴

Tab. 3. Punktowa skala objawów opracowana przez Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne, stosowana do ilościowej oceny nasilenia dolegliwości.²

PUNKTOWA SKALA OBJAWÓW AUA	0 = nigdy 1 = rzadziej niż raz na 5 2 = rzadziej niż co drugi raz 3 = co drugi raz 4 = częściej niż co drugi raz 5 = prawie zawsze
1. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza po oddaniu moczu?	0 1 2 3 4 5
2. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan oddawać mocz ponownie w czasie krótszym niż 2 godziny po poprzedniej mikcji?	0 1 2 3 4 5
3. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca obserwował Pan przerywany strumień moczu?	0 1 2 3 4 5
4. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie nagłej konieczności oddania moczu?	0 1 2 3 4 5
5. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca oddawał Pan mocz słabym strumieniem?	0 1 2 3 4 5
6. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan się wysilać (przeć), by rozpocząć oddawanie moczu?	0 1 2 3 4 5
7. Ile razy (zazwyczaj) w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wstawać w ciągu nocy, by oddać mocz?	0 1 2 3 4 5
Suma siedmiu zaznaczonych liczb (punktacja w skali objawów AUA):	

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

Zmiana wyników uzyskanych w punktowej skali objawów i w stopniu nasilenia ich uciążliwości powinny stanowić główne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie lub postępu choroby w okresie obserwacji. Jednakże sama punktowa skala objawów nie odzwierciedla indywidualnego odczucia skali problemów związanych z chorobą stercza.²

2.8 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie farmakologiczne chorych na BPH, określane obecnie mianem leczenia LUTS nie związanych z zaburzeniami neurogennymi dolnych dróg moczowych (non-neurogenic male LUTS, LUTS/BPH) ma na celu złagodzenie dolegliwości mikcyjnych, polepszenie jakości życia oraz spowodowanie poprawy warunków urodynamicznych mikcji. Leczenie farmakologiczne ma zastosowanie u chorych z umiarkowanymi lub znacznie nasilonymi LUTS/BPH, u których nie występują bezwzględne wskazania do leczenia chirurgicznego oraz u tych, którzy – mimo istnienia u nich wskazań do leczenia zabiegowego – nie wyrażają na nie zgody, a także u chorych, których z uwagi na duże ryzyko powikłań nie można poddać leczeniu chirurgicznemu.

Do leczenia farmakologicznego BPH stosuje się leki należące do następujących grup:

- leki blokujące receptory α -1 adrenergiczne,
- leki wpływające na środowisko hormonalne stercza,
- leki antymuskarynowe,
- preparaty pochodzenia roślinnego.

Racjonalnie uzasadnione leczenie farmakologiczne LUTS/BPH oparte jest zasadniczo na dwóch grupach leków – lekach blokujących receptory α -adrenergiczne oraz na lekach hamujących aktywność 5- α reduktazy.⁶

Leki blokujące receptory α -1 adrenergiczne

Zwiększenie objętości stercza w przebiegu BPH jest w dużej mierze następstwem rozrostu zrębu gruczołu krokowego, w tym włókien mięśni gładkich. Skurcz włókien mięśniowych zrębu stercza, sterczowego odcinka cewki i okolicy ujścia wewnętrznego cewki moczowej, będący wynikiem pobudzenia receptorów α -1 adrenergicznych (a zwłaszcza receptorów podtypu α -1A) przez noradrenalinę, stanowi komponent dynamiczny przeskody podpęcherzowej. Zablokowanie adrenoreceptorów α -1 prowadzi zatem do rozkurczu tych struktur mięśniowych i może się tym samym przyczynić do zmniejszenia oporu w obrębie szyi pęcherza i sterczowego odcinka cewki. Działanie adrenolityczne na receptory α -2 nie powoduje takiego efektu. Oddziaływanie farmakologiczne na receptory β -adrenergiczne pozostaje bez wpływu na napięcie frakcji mięśniowej zrębu stercza dotkniętego rozrostem łagodnym.⁶

Dlatego do leczenia BPH stosuje się adrenolityki działające wybiórczo na receptory α -1. Leki te różnią się głównie czasem półtrwania. Niektóre z nich wykazują szczególne powinowactwo do receptora α -1 A.⁶

Adrenolityki α -1 stosowane wspólnie (uwzględnione w wytycznych klinicznych) to:

- doksazosyna,
- tamsulosyna,
- alfuzosyna,
- terazosyna,
- sylodosyna,
- naftopidil.

Sylodosyna charakteryzuje się selektywnym blokowaniem receptorów α 1A, tak jak tamsulosyna.⁶

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

- alfuzosyna,
- doksazosyna,
- tamsulosyna,
- terazosyna.¹⁵

Inhibitory 5 α -reduktazy

Leki te blokują działanie 5 α -reduktazy, enzymu powodującego redukcję testosteronu do biologicznie aktywnego dihydrotestosteronu (DHT). 5 α -reduktaza występuje w postaci dwóch izoform. Dostępne są dwa leki będące kompetencyjnymi inhibitorami tego enzymu:

- finasteryd (hamuje 5 α -reduktazę typu 2),
- dutasteryd (hamuje 5 α -reduktazę typu 1 i 2).⁶

W warunkach polskich spośród inhibitorów 5 α -reduktazy stosowanych w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego (grupa limitowa 77.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy) refundowane ze środków publicznych są zarówno finasteryd, jak i dutasteryd.¹⁵

Leczenie skojarzone antagonistą receptorów α -adrenergicznych i inhibitorem 5 α -reduktazy

Wskazania do stosowania leczenia skojarzonego są ograniczone i występują jedynie u chorych, u których istotnemu powiększeniu stercza towarzyszą nasilone objawy fazy napełniania pęcherza.⁶

Leki hamujące czynność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego (leki antymuskarynowe)

LUTS, zwłaszcza dotyczące fazy napełniania pęcherza, mogą być następstwem zaburzenia czynności pęcherza noszącej znamiona nadaktywności (OAB). Odkrycie tej zależności stanowiło podstawę do rozpoczęcia stosowania leków antymuskarynowych do leczenia LUTS/BPH. Dotychczasowe doświadczenie pokazuje, że można je stosować nawet u chorych, u których występuje znaczna przeszkoda podpęcherzowa udokumentowana badaniem urodynamicznym, jednak nie należy ich podawać, jeśli maksymalny przepływ cewkowy nie przewyższa 2 ml/s i jeśli objętość moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji wynosi ponad 200 ml.⁶

Do preparatów stosowanych klinicznie zaliczają się:

- oxybutynina,
- tolterodyna,
- solifenacyna,
- fesoterodyna.¹⁶

W warunkach polskich spośród leków hamujących czynność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego stosowanych w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego (grupy limitowe: 75.1 Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu – oxybutynina oraz 75.2 Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu – solifenacyna, tolterodyna) refundowane ze środków publicznych są:

- oxybutynina,
- tolterodyna,
- solifenacyna.¹⁵

2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W poniższych podrozdziałach przedstawiono najważniejsze wytyczne kliniczne dotyczące stosowania α 1-blokerów w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego lub objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS).

2.9.1 Opinia ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego 2015 r.

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

- sylodosyna jest skuteczna i bezpieczna jako lek z wyboru u chorych odczuwających LUTS/BPH o nasileniu umiarkowanym lub znacznym;
- **sylodosyna jest lekiem bezpiecznym w stosunku do układu krążenia i można ją uznać za lek z wyboru do leczenia LUTS/BPH u chorych dotkniętych chorobami układu krążenia oraz u leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego;**
- leczenie sylodosyną można uznać za uzasadnione w przypadku występowania działań niepożądanych w toku leczenia LUTS/BPH innymi lekami α -adrenolitycznymi lub w przypadku niezadowalającej skuteczności tych leków.¹⁷

2.9.2 Wytyczne European Association of Urology 2020 r.

Według wytycznych *European Association of Urology* (EAU) z 2020 roku α 1-blokery mogą być stosowane u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich LUTS.

Dostępne są następujące leki blokujące receptory α 1-adrenergiczne:

- alfuzosyna,
- doksazosyna,
- **sylodosyna**,
- tamsulosyna,
- terazosyna;
- naftopidil.

Porównanie pośrednie α 1-blokerów oraz ograniczone wyniki porównań bezpośrednich wykazały zbliżoną skuteczność wszystkich leków w odpowiednich dawkach (brak porównania z sylodosyną).¹⁸

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania α 1-blokerów są: osłabienie, zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, hipotonia (ortostatyczna). Chorzy ze współistniejącymi chorobami układu krążenia i/lub jednocześnie przyjmujący leki wazoaktywne są w szczególności podatni na rozszerzenie naczyń spowodowane stosowaniem α 1-blokerów.

Autorzy wytycznych wskazują, że częstość występowania niedociśnienia podczas stosowania sylodosyny jest porównywalna z częstością obserwowaną podczas stosowania placebo, co może wskazywać na przewagę sylodosyny w tej grupie leków.

W wyniku przeglądu systematycznego wykazano, że α 1-blokery nie wpływają negatywnie na libido. Stosowanie leków z tej grupy w niewielkim stopniu ma korzystny wpływ na erekcję, ale czasami może powodować zaburzenia wytrysku. Zaburzenia wytrysku występowały częściej podczas stosowania tamsulosyny i sylodosyny niż podczas stosowania innych α 1-blokerów. **Największą częstość występowania zaburzeń wytrysku obserwowano podczas stosowania sylodosyny, jednak skuteczność leczenia wydaje się być większa u chorych z zaburzeniami wytrysku.**

Leczenie skojarzone α 1-blokerami i inhibitorami 5α -reduktazy należy rozważyć u mężczyzn z uciążliwymi umiarkowanymi do ciężkich objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) i zwiększonym ryzykiem progresji choroby (np. wielkość prostaty >40 ml).

Zastosowanie antagonistów receptorów muskarynowych oraz α 1-blokerów można rozważyć u mężczyzn, u których objawy utrzymują się po leczeniu którymkolwiek z tych leków w monoterapii. Nie należy stosować leczenia skojarzonego u chorych z objętością moczu zalegającego po mikcji >150 ml.¹⁹

2.9.3 Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence 2010/2015 r.

Według wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2010 roku (częściowo uaktualnionych w 2015 roku) leki blokujące receptory α 1-adrenergiczne (**alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna**) należy zaproponować chorym z umiarkowanymi do ciężkich objawami ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*).

Leczenie skojarzone α 1-blokerami i inhibitorami 5α -reduktazy należy rozważyć u mężczyzn z uciążliwymi umiarkowanymi do ciężkich objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) i masą prostaty >30 g lub stężeniem PSA $>1,4$ ng/ml.

Zastosowanie leków antycholinergicznym oraz α 1-blokerów można rozważyć u mężczyzn, u których objawy utrzymują się po leczeniu samymi α 1-blokerami.²⁰

Na podstawie wyników metaanalizy udowodniono, że α 1-blokery wykazują większą skuteczność niż placebo w poprawie wyników kwestionariusza IPSS (*International Prostate Symptom Score*), zwiększaniu maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) oraz poprawie oceny jakości życia przy pomocy kwestionariusza IPSS.²⁰

U chorych stosujących α 1-blokery częściej występowały zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, zmęczenie (astenia), hipotonia ortostatyczna, nieżyt nosa, zaburzenia wzrodu i zaburzenia wytrysku. Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstotliwości występowania bólu głowy.²⁰

W wytycznych nie uwzględniono sylodosyny, ponieważ nie była ona zarejestrowana na terenie Wielkiej Brytanii w dniu przeglądu systematycznego literatury (17 czerwca 2009 r.). Wytyczne zostały uaktualnione jedynie częściowo w 2015 roku (aktualizacja dotyczyła inhibitorów 5α -reduktazy).

2.9.4 Wytyczne American Urological Association 2010 r.

Według wytycznych *American Urological Association* (AUA) z 2010 roku w ramach leków blokujących receptory α 1-adrenergiczne dostępne są następujące substancje czynne:

- alfuzosyna,
- doksazosyna,
- tamsulosyna,
- terazosyna,
- **syldosyna.**

Syldosyna została zarejestrowana na terenie Stanów Zjednoczonych, jednak w dniu przeprowadzenia przeglądu systematycznego literatury (28 lutego 2008 r.) nie odnaleziono opublikowanych dowodów naukowych dotyczących jej stosowania u chorych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Podawanie **alfuzosyny, doksazosyny, tamsulozyny** lub **terazosyny** jest właściwym sposobem leczenia chorych z uciążliwymi, umiarkowanymi do ciężkich LUTS w przebiegu BPH. Mimo że występują nieznaczne różnice w zakresie powodowanych przez te leki działań niepożądanych, **zespół przygotowujący wytyczne uznał, że skuteczność lecznicza wymienionych leków jest jednakowa**. Pomimo niewielkiej liczby badań bezpośrednio porównujących leki, dostępne dowody naukowe potwierdzają to twierdzenie.

Leczenie skojarzone α 1-blokerami i inhibitorami 5α -reduktazy jest właściwą i skuteczną metodą leczenia chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) związanymi z widocznym objętościowym powiększeniem gruczołu krokowego, podwyższonym stężeniem PSA i/lub powiększeniem prostaty na podstawie badania palpacyjnego.²¹

2.9.5 Wytyczne Finnish Medical Society Duodecim 2008 r.

Według wytycznych *Finnish Medical Society Duodecim* (FMSD) z 2008 roku w ramach leków blokujących receptory α 1-adrenergiczne rekomendowane jest stosowanie:

- tamsulosyny,
- alfuzosyny,
- doksazosyny,
- terazosyny,
- prazosyny.

Stosowanie leków blokujących receptory α 1-adrenergiczne powoduje zmniejszenie objawów choroby, zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego oraz zmniejszenie objętości moczu zalegającego po mikcji.²²

W wytycznych nie uwzględniono sylodosyny, gdyż w 2008 roku nie była ona jeszcze zarejestrowana do stosowania w Finlandii.

2.9.6 Wytyczne Canadian Urological Association 2018 r.

Według wytycznych *Canadian Urological Association* (CUA) z 2018 roku w ramach leków blokujących receptory α 1-adrenergiczne rekomendowane są:

- alfuzosyna,
- doksazosyna,
- tamsulosyna,
- terazosyna,
- **sylodosyna.**

Leki te stanowią odpowiednie opcje terapeutyczne w leczeniu chorych z LUTS w przebiegu BPH.

Stosowanie doksazosyny i terazosyny wymaga dostosowania dawki i monitorowania ciśnienia tętniczego. Alfa-blokery nie zmieniają naturalnego przebiegu choroby (niewielki wpływ na rozrost gruczołu krokowego, ryzyko zatrzymania moczu lub konieczność wy-

konania zabiegów chirurgicznych związanych z BPH). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem alfa-blokerów są zawroty głowy (2-10%) najczęściej zgłaszane w przypadku stosowania terazosyny i doksazosyny. Zaburzenia ejakulacji są najczęściej zgłaszane w przypadku stosowania tamsulosyny i sylodosyny.

U chorych leczonych alfa-adrenolitykami, zwłaszcza tamsulosyną, zgłaszano zespół wiotkiej tętnicy, co jednak może nie stanowić problemu u mężczyzn bez planowanej operacji zaćmy i może być odpowiednio pokierowane przez okulistę, uprzedzonego o lekach przyjmowanych przez chorego.

Pomimo różnic w profilach bezpieczeństwa alfa-blokerów wydaje się, że **stosowane leki mają taką samą efektywność kliniczną.**

Wybór leku powinien zależeć od chorób współistniejących pacjenta, profilu działań niepożądanych i tolerancji.

Rekomendowane jest stosowanie alfa-blokerów jako odpowiedniej opcji terapeutycznej pierwszego rzutu u mężczyzn z LUTS w przebiegu BPH (silne zalecenie oparte na dowodach wysokiej jakości).²³

2.9.7 Wytyczne Haute Autorité de Santé 2003 r.

Według wytycznych *Haute Autorité de Santé* (HAS) z 2003 roku alfa-blokery mogą być rozważone u chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH. W wytycznych nie wskazano jednak leków rekomendowanych w ramach alfa-blokerów.²⁴

2.10 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli mężczyźni z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH), co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym sylodosyny.

2.10.1 Liczebność populacji docelowej

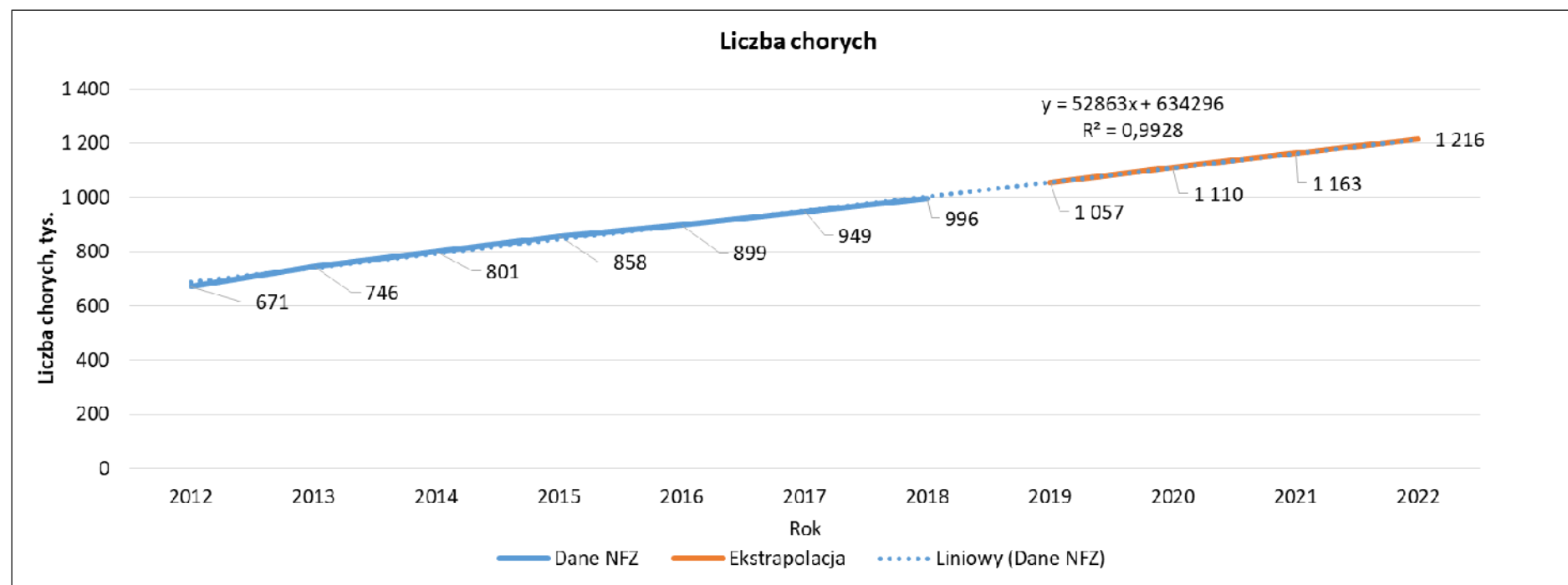
Liczebność populacji chorych kwalifikujących się do leczenia lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne oszacowano na podstawie danych sprzedażowych dla leków dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne. Zużycie leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne określono na podstawie Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na IV kwartały lat 2012-2018 oraz udziału poszczególnych leków na podstawie Uchwały Rady NFZ z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r. (dane na styczeń-wrzesień 2019),²⁵ przy założeniu stosowania jednej tabletki dziennie (PDD, ang. *prescribed daily dose*).

Oszacowane liczebności populacji w latach 2012-2018 na podstawie danych sprzedażowych NFZ oraz przewidywane liczebności populacji w latach 2019-2022 (ekstrapolacja liniowa danych sprzedażowych NFZ) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4. Liczba chorych leczonych lekami dostępnymi w ramach grupy limitowej 76.0.

Rok	2012*	2013*	2014*	2015*	2016*	2017*	2018*	2019**	2020**	2021**	2022**
Liczebność populacji	671 246	746 004	800 577	857 932	898 877	949 208	996 401	1 057 200	1 110 063	1 162 926	1 215 789

Ryc. 1. Liczba chorych leczonych lekami dostępnymi w ramach grupy limitowej 76.0.



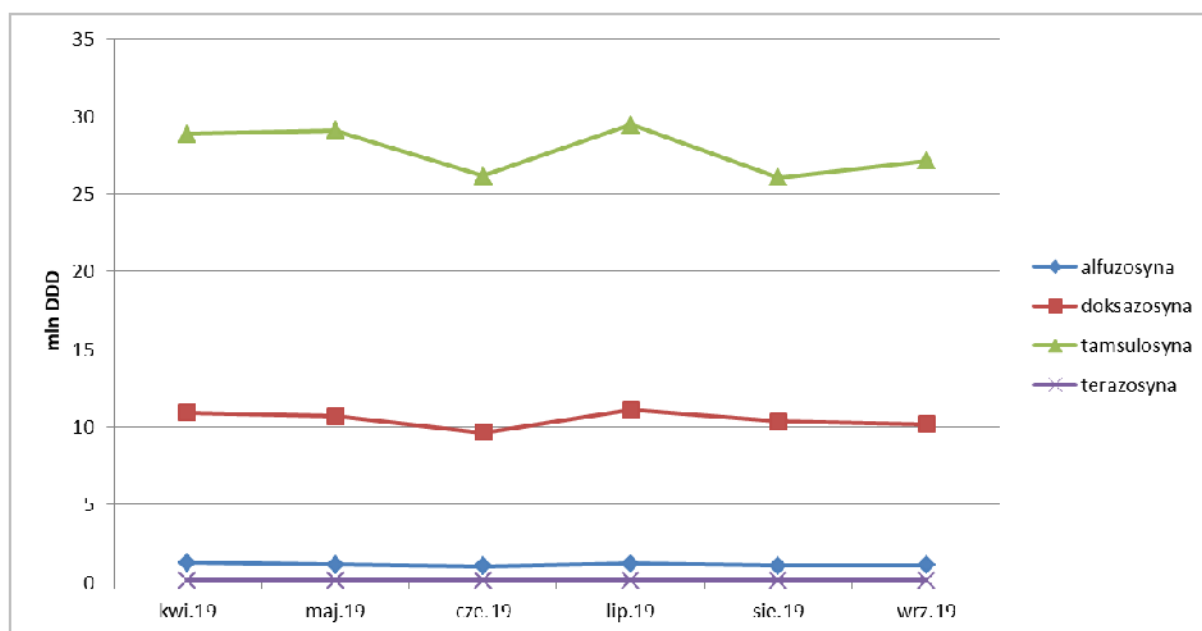
Udział PDD leków refundowanych w ramach grupy limitowej 76.0 w rynku w latach 2017-2018 przyjęto na poziomie udziału oszacowanego na podstawie Uchwały Rady NFZ z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r. (dane na styczeń-wrzesień 2019).²⁵ (patrz poniższa tabela).

Tab. 5. Udział PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0.

	Udział PDD
Doksazosyna	33,0%
Tamsulosyna	63,2%
Terazosyna	0,4%
Alfuzosyna	3,4%

Ze względu na zbliżony udział poszczególnych leków w kolejnych miesiącach (patrz poniższy rysunek), przyjęto stały udział leków w rynku w kolejnych latach analizy.

Ryc. 2. Sprzedaż PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne na podstawie danych NFZ.



Liczby chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi dostępnymi w ramach grupy limitowej 76.0 w kolejnych latach analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 6. Liczba chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi dostępnymi w ramach grupy limitowej 76.0 w kolejnych latach analizy.

Rok	2021	2022
Doksazosyna	383 971	401 425
Tamsulosyna	734 472	767 859
Terazosyna	4 544	4 751
Alfuzosyna	39 938	41 754
ŁĄCZNIE	1 162 926	1 215 789

Potencjalną populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, poza populacją oszacowaną na podstawie danych sprzedażowych leków dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 stanowi także populacja chorych leczonych aktualnie syldosyną pomimo braku refundacji. Zgodnie z danymi Wnioskodawcy liczba chorych aktualnie leczonych syldosyną (w 2018 roku), pomimo braku refundacji, wynosi [REDACTED]. Prognozowane liczby chorych leczonych syldosyną pomimo braku refundacji oszacowano na podstawie ekstrapolacji logarytmicznej danych sprzedażowych Wnioskodawcy na [REDACTED] kolejnych latach analizy (patrz *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*).

Potencjalną liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 7. Potencjalna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Rok	2021	2022
Liczba chorych leczonych lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne dostępnymi w ramach grupy limitowej 76.0	1 162 926	1 215 789
Doksazosyna	383 971	401 425
Tamsulosyna	734 472	767 859
Terazosyna	4 544	4 751
Alfuzosyna	39 938	41 754
Liczba chorych leczonych syldosyną*	[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE	[REDACTED]	[REDACTED]

* pomimo braku refundacji.

Potencjalną liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których syldosyna może być zastosowana oszacowano na [REDACTED] w kolejnych latach analizy.

Liczebność populacji docelowej oszacowano po uwzględnieniu przejmowania rynku leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne przez syldosynę.

Spośród krajów o zbliżonym PKB do Polski (Chorwacja, Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Węgry)²⁶ dostępne dane na temat przejmowania rynku przez sylodosynę po rozpoczęciu finansowania leku ze środków publicznych uzyskano dla [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Średni udział sylodosyny w rynku PDD leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne w kolejnych latach od wprowadzenia refundacji przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z uwagi na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W scenariuszu podstawowym przyjęto udział sylodosyny w rynku PDD leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne w kolejnych latach równy [REDACTED] w pierwszym i drugim roku analizy. Założenie przyjęto arbitralnie.

Niepewne parametry dotyczące udziału sylodosyny w rynku PDD leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne w kolejnych latach od wprowadzenia refundacji w Polsce testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego (patrz *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*).

W analizie przyjęto, że sylodosyna będzie przejmować jedynie rynek doksazosyny i tamsulosyny (leków o największym udziale PDD).

Udział PDD leków refundowanych w ramach grupy limitowej 76.0 po wprowadzeniu finansowania sylodosyny w latach 2021-2022 z uwzględnieniem przyjętego przejmowania rynku przez sylodosynę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 10. Udział PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 po wprowadzeniu finansowania sylodosyny.

	2021	2022
Doksazosyna	██████████	██████████
Tamsulosyna	██████████	██████████
Terazosyna	██████████	██████████
Alfuzosyna	██████████	██████████
Sylodosyna*	██████████	██████████
Łącznie	100,0%	100,0%

* założono, że sylodosyna będzie przejmować jedynie rynek doksazosyny i tamsulosyny.

Liczby chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi dostępnymi w ramach grupy limitowej 76.0 w kolejnych latach analizy po wprowadzeniu finansowania sylodosyny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 11. Liczba chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi dostępnymi w ramach grupy limitowej 76.0 w kolejnych latach analizy po wprowadzeniu finansowania sylodosyny.

Rok	2021	2022
Doksazosyna	██████████	██████████
Tamsulosyna	██████████	██████████
Terazosyna	██████████	██████████
Alfuzosyna	██████████	██████████
Sylodosyna	██████████	██████████
ŁĄCZNIE	██████████	██████████

Liczebność populacji docelowej dla sylodosyny oszacowano zatem na ██████████ odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest sylodosyna (Silodosin Recordati®, ██████████) w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Szczegółowe dane dotyczące sylodosyny przedstawiono poniżej.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sylodosyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*).²⁷

Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Silodosin Recordati® 4 i 8 mg kapsułki twarde Produkt Silodosin Recordati® w Polsce będzie dostępny w opakowaniach zawierających 30 i 90 tabletek, kod EAN zgodnie z wnioskiem refundacyjnym
Kod ATC i nazwa grupy	Leki urologiczne, antagoniści receptorów α -adrenergicznych, kod ATC: G04CA04
Substancja czynna	Sylodosyna
Wnioskowane wskazanie	Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> , BPH) u dorosłych mężczyzn
Dawkowanie	Zalecana dawka to jedna kapsułka Silodosin Recordati 8 mg na dobę. Dla specjalnych grup pacjentów zalecana jest jedna kapsułka Silodosin Recordati 4 mg na dobę. <i>Osoby w podeszłym wieku</i> Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku. <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CLCR ≥ 50 do ≤ 80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLCR ≥ 30 do < 50 ml/min) zalecana jest dawka początkowa 4 mg raz na dobę, którą można zwiększyć do 8 mg raz na dobę po tygodniu leczenia, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLCR < 30 ml/min). <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na brak danych. <i>Dzieci i młodzież</i> Stosowanie produktu leczniczego Silodosin Recordati u dzieci

Droga podania	<p>i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.</p> <p>Podanie doustne.</p> <p>Kapsułkę należy zażywać z posiłkiem, najlepiej o stałej porze każdego dnia. Kapsułki nie należy przełamywać ani gryźć, lecz połykać w całości, najlepiej popijając szklanką wody.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Sylodosyna jest wysoce selektywna wobec receptorów $\alpha 1A$-adrenergicznych zlokalizowanych głównie w ludzkim gruczole krokowym, podstawie pęcherza, szyjce pęcherza, torebce stercza i części sterczowej moczowodu. Blokada tych receptorów $\alpha 1A$-adrenergicznych powoduje rozluźnienie mięśni gładkich w tych tkankach, co zmniejsza opór podpęcherzowy, bez wpływu na kurczliwość mięśni gładkich wypieracza. Powoduje to poprawę objawów w fazie gromadzenia moczu (podrażnieniowych) i fazy wydalania moczu (zaporowych), powiązanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (objawy ze strony dolnych dróg moczowych, ang. <i>Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS</i>).</p> <p>Sylodosyna wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do receptorów $\alpha 1B$-adrenergicznych, zlokalizowanych głównie w układzie krążenia. Wykazano <i>in vitro</i>, że stosunek wiązania $\alpha 1A:\alpha 1B$ sylodosyny (162:1) jest niezwykle wysoki.</p>

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 07.01.2019
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia, BPH</i>) u dorosłych mężczyzn
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Sylodosynę oceniano przy dawkach do 48 mg/dobę u zdrowych mężczyzn. Działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki było niedociśnienie ortostatyczne. W przypadku niedawnego zażycia, można rozważyć wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Jeśli przedawkowanie sylodosyny prowadzi do niedociśnienia, należy zapewnić leczenie wspomagające układ krążenia. Dializa nie daje prawdopodobnie istotnych korzyści, ponieważ sylodosyna wiąże się w znacznym stopniu (96,6%) z białkami.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania sylodosyny badano w czterech kontrolowanych badaniach klinicznych Fazy II-III przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby (z udziałem 931 pacjentów przyjmujących sylodosynę 8 mg raz na dobę i 733 pacjentów przyjmujących placebo) i w dwóch długookresowych otwartych przedłużonych badaniach fazy obserwacyjnej. Łącznie 1 581 pacjentów przyjmowało sylodosynę w dawce 8 mg raz na dobę, w tym 961 pacjentów przez okres co najmniej 6 miesięcy, a 384 pacjentów przez 1 rok.

Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania sylodosyny w kontrolowanych badaniach klinicznych z użyciem placebo i podczas długotrwałego stosowania były zaburzenia wytrysku, takie jak wytrysk wsteczny i anejakulacja (zmniejszona objętość wytrysku lub brak wytrysku), z częstością występowania wynoszącą 23%. Może to tymczasowo wpływać na męską płodność. Działanie to ustępuje w ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia.

Wykaz działań niepożądanych w tabeli

Działania niepożądane, zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, mające uzasadniony związek przyczynowy, są wymienione w tabeli poniżej według klasyfikacji układów narządowych MedDRA i częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania obserwowane działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 14. Działania niepożądane, zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, mające uzasadniony związek przyczynowy.

Częstość	Działanie niepożądane
	Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko:	Reakcje typu alergicznego, w tym obrzęk twarzy, obrzęk języka i obrzęk gardła*

Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Zmniejszone libido
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy
Rzadko:	Omdlenie, utrata przytomności
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Tachykardia*
Rzadko:	Kołatanie serca*
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Niedociśnienie ortostatyczne
Niezbyt często:	Niedociśnienie*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka
Niezbyt często:	Nudności, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Wysypka,* świąd,* pokrzywka,* wysypka polekowa*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo często:	Zaburzenia wytrysku, w tym wytrysk wsteczny anejakulacja
Niezbyt często:	Zaburzenia erekcji
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Częstość nieznaną:	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy

* działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość występowania obliczona na podstawie zdarzeń zgłaszanych w badaniach klinicznych fazy I-IV i badaniach nieinterwencyjnych).

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedociśnienie ortostatyczne

Częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego w badaniach klinicznych kontrolowanych z użyciem placebo wynosiła 1,2% z sylodosyną i 1,0% z placebo. Niedociśnienie ortostatyczne może sporadycznie prowadzić do omdlenia.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS)

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS) zgłaszano podczas operacji zaćmy.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Sylodosyna nie jest finansowana w Polsce.¹⁵

3.2.1 Warunki refundacji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją sylodosyny obejmują włączenie sylodosyny do istniejącego grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne.

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Zgodnie z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej: „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności”.²⁸

Sylodosyna spełnia powyższe kryteria. Istnieje grupa limitowa, w której są substancje czynne o innej nazwie międzynarodowej, ale zbliżonym mechanizmie działania: grupa limitowa 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją sylodosyny obejmują włączenie sylodosyny do istniejącego grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego

wego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

- 2) ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 18 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2020 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2020 roku ustalono na 2 600 PLN.²⁹

Koszt miesięcznej terapii sylodosyną



[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z powyższym wnioskowane w analizowanym wskazaniu ceny zbytu netto sylodosyny wynoszą:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Produkt Silodosin Recordati nie był oceniany przez AOTMiT w analizowanym wskazaniu.

Na podstawie Stanowisk nr 37/2016 i 38/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 roku Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Urorec (sylodosyna)**, 4 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921029, we wskazaniu: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, w ramach dostępności w aptece na receptę z poziomem odpłatności 30%, w istniejącej grupie limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku tak, aby koszty z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta były nie większe niż przy leczeniu tamsulosyną. Dostępne dobrej jakości dane kliniczne wskazują na skuteczność preparatów zawierających sylodosynę porównywalną względem parametrów podlegających ocenie w badaniach z zastosowanymi komparatorami. Bezpieczeństwo stosowania sylodosyny charakteryzuje się jednak gorszym profilem od możliwych komparatorów w zakresie funkcji seksualnych, przy mniejszej częstości występowania działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. W ChPL Urorec również podkreślono, że sylodosyna wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do receptorów $\alpha 1B$ -adrenergicznych zlokalizowanych głównie w układzie krążenia, co może mieć znaczenie dla wybranych grup pacjentów przy podejmowaniu decyzji o wyborze konkretnego leku z grupy antagonistów receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych.^{30,31}

Na podstawie Rekomendacji nr 24/2016z dnia 18 kwietnia 2016r. Prezes Agencji **nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Urorec, sylodosyna**, 4 mg, kapsułki twarde, 30 kapsułek twarde, Urorec, sylodosyna, 8 mg, kapsułki twarde, 30 kapsułek twarde w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn. Analiza kliniczna wykazała nie gorszą skuteczność sylodosyny względem technologii alternatywnej (badanie Chapple 2011). Należy jednak mieć na uwadze, że wnioskowana technologia wykazuje gorszy profil bezpieczeństwa w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz wytrysku wstecznego. Jednocześnie wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie jest ograniczone m.in. z uwagi na: średnią/niską jakość włączonych badań, krótki okres follow-up, selekcję pacjentów z wysokim poziomem stosowania się do zaleceń lekarskich (co może nie mieć odzwierciedlenia w praktyce) oraz fakt przerwania badań bez wskazania przyczyny.³²

Rekomendacje Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Uchwała nr 59/16/2008 z dnia 28 października 2008 r. ³³	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych zabiegu ablacji wysokoenergetycznym laserem u chorych z łagodnym rozrostem stercza z bardzo dużym ryzykiem krwawień lub wymagających stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych. Dostępne wyniki badań klinicznych i opinia eksperta wskazują, że ablacja wysokoenergetycznym laserem u chorych z łagodnym rozrostem stercza umożliwia znacznie lepszą kontrolę krwawienia i zmniejszenie częstości powikłań krwotocznych. Jednocześnie jest to technika znacznie bardziej kosztowna od elektroresekcji. Dlatego celowe jest stosowanie i finansowanie jej przede wszystkim u pacjentów zagrożonych wysokim ryzykiem krwawienia po zabiegu	-
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/2011 z dnia 17 stycznia 2011r. ³⁴	Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Duodart (<i>dutasteride + tamsulosin hydrochloride</i>) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Zdaniem Rady, preparat złożony Duodart® nie wnosi istotnego postępu w terapii pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, a jego finansowanie wiązałoby się z istotnym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego. Wzrost ten może być większy niż przewidywany w przedstawionych analizach, w przypadku stosowania preparatu w populacji pacjentów bez jednoznacznych wskazań do stosowania terapii łączonej, obejmującej inhibitor 5- α -reduktazy i α -adrenolityk.	-
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2013 z dnia 12	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Duodart (<i>dutasteridum+tamsulosini hydrochlori-</i>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Duodart (dutasteryd + tamsulozyny chlorowodorek), kapsułki twarde, 0,5 mg

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>sierpnia 2013 r.³⁵ Rekomendacja nr 102/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych³⁶</p>	<p><i>dum</i>) 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. 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</p>	<p>+0,4 mg, 30 kapsułek, kod EAN 5909990793464, we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u pacjentów z gruczołem krokowym o objętości powyżej 40ml potwierdzonej badaniem USG; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe dotyczące skuteczności łącznego stosowania dutasterydu i tamsulosyny w porównaniu z terapią skojarzoną finasterydem z tamsulosyną są ograniczone, jednakże sugerują, że wnioskowana terapia w porównaniu z leczeniem finasteryd + tamsulozyna wiąże się z lepszą redukcją symptomów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i większym zadowoleniem pacjenta. Z uwagi na jednokapsułkową postać preparatu, wnioskowane leczenie może także wpłynąć na wyższy <i>compliance</i> i lepsze wyniki leczenia.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku³⁷ Rekomendacja nr 32/2018 z dnia 13 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji³⁸</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg: - 90 kaps., kod EAN: 5909991328702, - 30 kaps., kod EAN: 5909991328696, we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go z odpłatnością 30%, pod warunkiem obniżenia ceny leku w taki sposób, aby dopłata pacjenta była zbliżona do kosztów ponoszonych na leczenie finasterydem. Dutasteryd (DUT) jest podobny pod względem efektywności i bezpieczeństwa do refundowanego w Polsce finasterydu (FIN), dostępnego w aptekach za odpłatnością ryczałtową. Większość towarzystw i organizacji międzynarodowych rekomenduje stosowanie i refundację DUT, podobnie jak FIN. Akceptacja propozycji</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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, we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	30% odpłatności, przy proponowanej cenie leku, spowodowałyby duży wzrost obciążenia finansowego pacjentów. Niepewność analizy ekonomicznej, głównie dotycząca liczby leczonych chorych, wskazuje na konieczność zrównania ceny leku z FIN.	

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla syldosyny w leczeniu 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/>;
- 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> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla syldosyny w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
AWMSG 2010 ³⁹	Leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	Syldosyna nie została zatwierdzona do stosowania w ramach <i>NHS Wales</i> w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Powodem braku rekomendacji był brak złożenia odpowiednich dokumentów przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS 2015 ⁴⁰	Leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	HAS rekomenduje objęcie finansowaniem sylodosyny (Silodyx) w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
HAS 2015 ⁴¹	Leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	HAS rekomenduje objęcie finansowaniem sylodosyny (Urorec) w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2012 ⁴²	Leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<i>Canadian Drug Expert Committee</i> nie rekomenduje umieszczenia sylodosyny na liście leków refundowanych. W randomizowanym badaniu klinicznym bezpośrednio porównującym sylodosynę z tamsulosyną wykazano, że sylodosyna jest nie gorsza (<i>non-inferior</i>) od tamsulosyny w redukcji wyniku kwestionariusza IPSS (<i>International Prostate Symptom Score</i>). Leczenie sylodosyną jest jednak bardziej kosztowne niż leczenie tamsulosyną oraz innymi lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Poniżej została przedstawiona lista krajów europejskich wraz z informacją o refundacji sylodosyny.

* Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski: W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2017 informujemy, że za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie (należące do UE lub EFTA) o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2018 roku są to: **Chorwacja, Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Węgry.**

- tamsulosyna,
- terazosyna.¹⁵

Alfuzosyna i tamsulosyna są zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej w leczeniu przerostu gruczołu krokowego. Doksazosyna i terazosyna są zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej w leczeniu przerostu gruczołu krokowego lub do odpłatności 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.¹⁵

W aneksie przedstawiono aktualnie finansowane ze środków publicznych preparaty alfu-
lozyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.⁴³

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla oceniającej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”¹

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Według wytycznych *European Association of Urology* z 2020 roku,¹⁹ *American Urological Association* z 2010 roku²¹ i NICE z 2010 roku (częściowo uaktualnionych w 2015 roku)²⁰ w ramach leków blokujących receptory $\alpha 1$ -adrenergiczne u chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego poza syldosyną zalecane jest stosowanie następujących leków:

- alfuzosyna,
- doksazosyna,
- tamsulosyna,
- terazosyna,
- naftopidil.

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

- alfuzosyna,
- doksazosyna,
- tamsulosyna,
- terazosyna.¹⁵

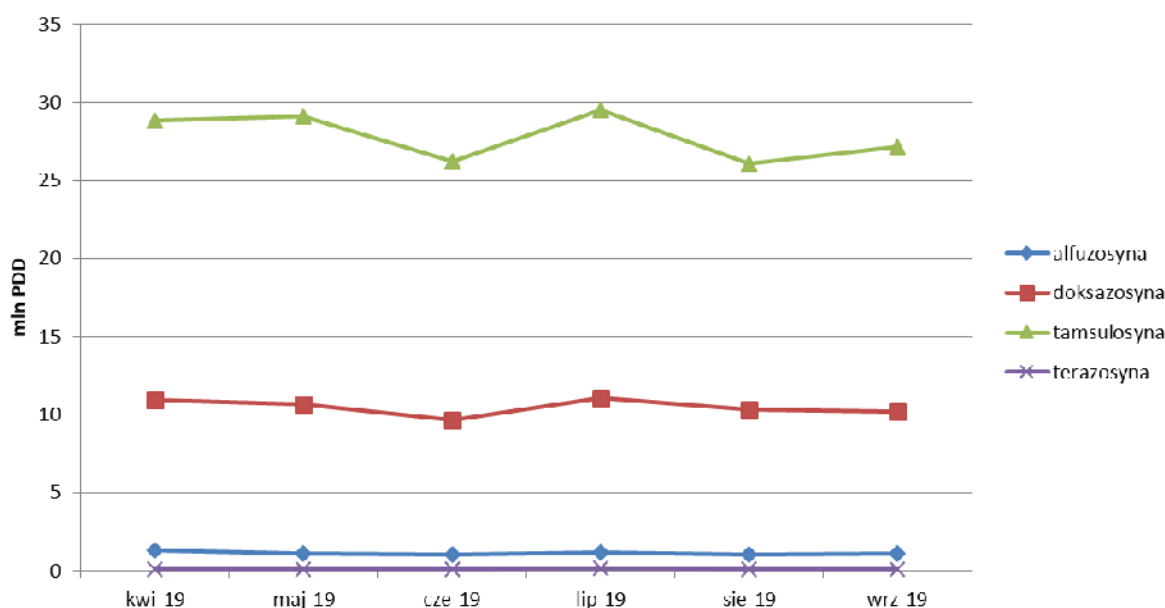
Alfuzosyna i tamsulosyna są zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej. Doksazosyna i terazosyna są zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej lub do odpłatności 30%.¹⁵

Komparatory dla syldosyny mogą stanowić inne leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne, stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego, stanowiące istniejącą praktykę w Polsce.

Bazując na danych sprzedażowych NFZ (na podstawie Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego

Funduszu Zdrowia na I, II i III kwartał 2019 roku, sprzedaż leków według kodów EAN, dane na kwiecień – wrzesień 2019 r. ²⁵⁴⁴⁴⁵) określono sprzedaż PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne.

Ryc. 3. Sprzedaż PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne na podstawie danych NFZ.



Najczęściej stosowanymi substancjami czynnymi są tamsulosyna i doksazosyna, a ich udział pokrywa 96% całego rynku leków z grupy antagonistów receptora $\alpha 1$ -adrenergicznego.

Na podstawie powyższych danych można uznać za podstawowe komparatory dla sylodosyny:

- **tamsulosynę,**
- **doksazosynę.**

Udział tamsulosyny jest dużo większy niż udział doksazosyny (63% vs 33%). Dodatkowo doksazosyna, poza leczeniem przerostu gruczołu krokowego, refundowana jest także we wskazaniach takich jak:

- samoistne nadciśnienie tętnicze;
- przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;
- neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia;
- nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia.

Uwzględniając dodatkowo chronologiczne dopuszczenie do obrotu doksazosyny i tamsulosyny oraz zbliżoną skuteczność leków zgodnie z wytycznymi *European Association of Urology* i *American Urological Association* (patrz rozdział 2.9), jako główny komparator

dla sylodosyny można uznać tamsulosynę, podczas gdy doksazosyna może stanowić komparator alternatywny (dodatkowy).

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

4.2 Tamsulosyna – komparator główny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tamsulosyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Omnic Ocas® (leku o największej liczbie sprzedanych DDD w ciągu ostatnich 12 miesięcy [od marca 2018 do lutego 2019] wg danych NFZ).⁴⁶

Produkt Omnic Ocas® został dopuszczony do obrotu 15.04.2005 r. (daty przedłużenia pozwolenia: 01.10.2007/30.11.2011).

Tab. 20. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Omnic Ocas®, Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg tamsulosyny, 30 szt. (3 blistki po 10 szt.) EAN: 05909990219070
Kod ATC i nazwa grupy	Leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, antagoniści receptora alfa1 adrenergicznego (G04CA02)
Substancja czynna	Tamsulosyna
Wskazanie	Objawy z dolnych dróg moczowych (ang. <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> , LUTS) związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> , BPH)
Dawkowanie	Jedna tabletki 0,4 mg na dobę. Tamsulosynę można przyjmować niezależnie od posiłku. Tabletkę należy połknąć w całości i nie należy jej przegryzać ani żuć, ponieważ zaburza to zdolność do stopniowego uwalniania substancji czynnej. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania w przypadku zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Tamsulosyna nie jest wskazana do stosowania u dzieci
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tamsulosyna jest wybiórczym, kompetycyjnym antagonistą postsynaptycznych receptorów adrenergicznych typu alfa ₁ , a zwłaszcza podtypów alfa _{1A} i alfa _{1D} , powodującym rozkurcz mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego i cewki moczowej

4.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny tamsulosyny.

Tab. 21. Status rejestracyjny tamsulosyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 15.04.2005 Daty przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.10.2007/30.11.2011
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Objawy z dolnych dróg moczowych (ang. <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> , LUTS) związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> , BPH)
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Bd

4.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chlorowodorek tamsulosyny, w tym polekowy obrzęk naczyńioruchowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niedociśnienie ortostatyczne w wywiadzie.

Ciężka niewydolność wątroby.⁴⁶

4.2.3 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie tamsulosyny chlorowodorku może powodować ciężkie niedociśnienie. Ciężkie objawy niedociśnienia obserwowano przy różnym stopniu przedawkowania.

Leczenie

W przypadku wystąpienia nagłego obniżenia ciśnienia w wyniku przedawkowania należy zapewnić pacjentowi odpowiednią opiekę, zwłaszcza w zakresie przywrócenia prawidłowej czynności układu sercowo-naczyniowego. Ciśnienie krwi oraz prawidłową akcją serca można przywrócić kładąc pacjenta na plecach. Jeśli jest to nieskuteczne, należy zastosować produkty zwiększające objętość krwi krążącej i, w razie konieczności, produkty zwężające naczynia krwionośne. Należy kontrolować czynność nerek i stosować leczenie objawowe. Dializa najprawdopodobniej nie będzie skuteczna, ponieważ tamsulosyna bardzo silnie wiąże się z białkami osocza.

W celu zmniejszenia wchłaniania z przewodu pokarmowego można prowokować wymioty. W przypadku spożycia dużej ilości produktu zaleca się płukanie żołądka oraz podawanie węgla leczniczego i stosowanie osmotycznych środków przeczyszczających, takich jak siarczany sodu.⁴⁶

4.2.4 Działania niepożądane

Tab. 22. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia tamsulosyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁴⁶

Klasyfikacja układów i narządów	Często (>1/100, <1/10)	Niezbyt często (>1/1000, <1/100)	Rzadko (>1/10000, <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (1,3%)	Ból głowy	Omdlenia		
Zaburzenia oka					Niewyraźne widzenie,* zaburzenia widzenia*
Zaburzenia serca		Kołatanie serca			
Zaburzenia naczyniowe		Hipotonia ortostatyczna			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie błony śluzowej nosa			Krwawienie z nosa*
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty			Suchość w jamie ustnej*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd, pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy	Zespół Stevensa-Johnsona	Rumień wielopostaciowy*, złuszczone zapalenie skóry*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia wytrysku, w tym wytrysk wsteczny i brak wytrysku			Priapizm	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia			

* obserwowane po dopuszczeniu do obrotu.

Obserwowany podczas chirurgii zaćmy typ zespołu małej źrenicy zwany śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tęczówki został zgłoszony w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku z leczeniem tamsulosyną.

Doświadczenia z obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu: poza działaniami niepożądanymi wymienionymi powyżej zgłaszano, w związku z zastosowaniem tamsulosyny, migotanie przedsionków, arytmie, tachykardię oraz duszność.

Powyższe, spontaniczne działania niepożądane pochodzą z obserwacji prowadzonych na całym świecie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w związku z tym częstość ich występowania oraz rola tamsulosyny w ich powstawaniu nie mogą być rzetelnie określone.⁴⁶

4.3 Doksazosyna – komparator alternatywny

4.3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące doksazosyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Cardura XL® (leku o największej liczbie sprzedanych DDD w ciągu ostatnich 12 miesięcy [od marca 2018 do lutego 2019] wg danych NFZ).⁴⁷

Produkt Cardura XL® został dopuszczony do obrotu 30.07.1999 r. (data przedłużenia pozwolenia: 31.05.2015).

Tab. 23. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cardura XL®, Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg doksazosyny, 30 tabl., EAN: 05909990431410
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnadciśnieniowe/Leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (C02CA04/G04CA)
Substancja czynna	Doksazosyna
Wskazanie	Objawy kliniczne łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH)
Dawkowanie	Leczenie należy rozpocząć od dawki 4 mg raz na dobę. Zależnie od reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 8 mg doksazosyny raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 mg doksazosyny raz na dobę. Doksazosynę można podawać pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego bez względu na to, czy stwierdzono u nich nadciśnienie tętnicze czy nie. Zmiany wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i rozrostem gruczołu krokowego są na ogół bardzo małe. Monoterapia doksazosyną jest skuteczna w leczeniu obu schorzeń u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego oraz nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku pozostałych leków z tej grupy zaleca się monitorowanie stanu pacjenta w początkowym okresie leczenia.

Droga podania	Produkt CARDURA XL można przyjmować z jedzeniem lub na czczo. Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletek nie należy żuć, dzielić lub kruszyć.
	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	U pacjentów z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego doksazosyna poprawia wyniki badań urodynamicznych i łagodzi objawy. Działanie produktu wynika z selektywnego blokowania receptorów alfa1-adrenergicznych w zrębie mięśniowym i torebce gruczołu krokowego, oraz szyjce pęcherza moczowego.

4.3.2 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny doksazosyny.

Tab. 24. Status rejestracyjny doksazosyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 30.07.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.05.2015
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Doksazosyna wskazana jest w leczeniu: - samoistnego nadciśnienia tętniczego, - objawów klinicznych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Bd

4.3.3 Przeciwwskazania

Stosowanie doksazosyny jest przeciwwskazane:

- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na doksazosynę lub na pochodne chinazoliny (takie jak prazosyna, terazosyna), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie,
- u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego z jednoczesnym przekrwieniem górnych dróg moczowych, przewlekłymi infekcjami dróg moczowych lub kamicą pęcherza moczowego,
- u pacjentów z niedrożnością przewodu pokarmowego w wywiadzie, niedrożnością przełyku lub zwężeniem światła przewodu pokarmowego w dowolnym stopniu,
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym.

Doksazosyna jest przeciwwskazana w monoterapii u pacjentów z przepełnieniem pęcherza, bezmoczem bez postępującej niewydolności nerek lub z nią.⁴⁷

4.3.4 Przedawkowanie

W razie przedawkowania prowadzącego do niedociśnienia tętniczego należy podjąć działania podtrzymujące czynności układu sercowo-naczyniowego.

Przywrócenie ciśnienia tętniczego oraz normalizację tętna można osiągnąć poprzez ułożenie pacjenta na plecach.

Jeśli powyższe środki są niewystarczające, wstrząs należy leczyć środkami zwiększającymi objętość osocza. W razie konieczności należy następnie podać leki wazopresyjne. Trzeba też monitorować czynność nerek i w razie potrzeby podjąć działania podtrzymujące. Ponieważ doksazosyna wiąże się w wysokim stopniu z białkami, dializa jako metoda leczenia przedawkowania nie jest wskazana.⁴⁷

4.3.5 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania ustalono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).⁴⁷

Tab. 25. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia doksazosyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁴⁷

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu odpornościowego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Anoreksja, skaza moczanowa, zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Niepokój, depresja, bezsenność
	Bardzo rzadko	Pobudzenie, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, bóle głowy, senność
	Niezbyt często	Udar naczyniowy mózgu, niedoczulica, omdlenia, drżenie
	Bardzo rzadko	Ortostatyczne zawroty głowy, parestezja
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Niewyraźne widzenie
	Częstość nieznana	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Niezbyt często	Szum w uszach
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca, tachykardia
	Niezbyt często	Dławica piersiowa, zawał serca
	Bardzo rzadko	Bradykardia, arytmie serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
	Bardzo rzadko	Uderzenie krwi do głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, nieżyt nosa
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa
	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Bóle brzucha, niestrawność, suchość w jamie ustnej, nudności
	Niezbyt często	Zaparcia, biegunka, wzdęcia i oddawanie wiatrów, wymioty, zapalenie żołądka i jelit
	Rzadko	Niedrożność przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
	Bardzo rzadko	Zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd
	Niezbyt często	Wysypka skórna
	Bardzo rzadko	Łysienie, plamica, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle pleców, bóle mięśni
	Niezbyt często	Bóle stawów
	Bardzo rzadko	Skurcze mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Często	Zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu
	Niezbyt często	Dyzuria, krwiomocz, zaburzenia częstości oddawania moczu
	Bardzo rzadko	Zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, wielomocz, zwiększona diureza
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Ginekomastia, priapizm
	Często	Osłabienie, bóle w klatce piersiowej, objawy podobne do objawów grypy, obrzęk obwodowy
	Niezbyt często	Bóle, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadko	Uczucie zmęczenia, złe samopoczucie
	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.¹

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądaną przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Leczenie farmakologiczne chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego, określane obecnie mianem leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych nie związanych z zaburzeniami neurogennymi dolnych dróg moczowych (*non-neurogenic male LUTS*, *LUTS/BPH*) ma na celu:

- złagodzenie dolegliwości mikcyjnych,
- polepszenie jakości życia,
- spowodowanie poprawy warunków urodynamicznych mikcji.⁶

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Przyjęto następujące punkty końcowe:

- zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*;
- odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score*;
- zmiana wyniku podskali *International Prostate Symptom Score* dotyczącej przechowywania moczu;
- zmiana wyniku podskali *International Prostate Symptom Score* dotyczącej oddawania moczu;
- zmiana wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*;
- zmiana maksymalnego przepływu cewkowego;
- odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego;

- zmiana objętości wydalanego moczu;
- zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji;
- ocena parametrów uroflowmetrycznych;
- zmiana wielkości prostaty;
- ocena funkcji seksualnych;
- jakość życia.

Przyjęte punkty końcowe są typowe i powszechnie stosowane w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w łagodnym rozroście gruczołu krokowego.

Według wytycznych *American Urological Association* z 2003 roku zmiana wyników uzyskanych w punktowej skali objawów i w stopniu nasilenia ich uciążliwości powinny stanowić główne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie lub postępu choroby w okresie obserwacji.²

W analizie uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

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

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

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania syłodosyny w leczeniu dorosłych mężczyzn z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu z tamsulosyną (główny komparator), doksazosyną (komparator alternatywny) i brakiem stosowania syłodosyny (stosowaniem placebo; na potrzeby analizy bezpieczeństwa).

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli mężczyźni z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> , BPH)
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> • syłodosyna
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • tamsulosyna (główny komparator); • doksazosyna (komparator alternatywny); • brak stosowania syłodosyny (stosowanie placebo) – na potrzeby analizy bezpieczeństwa.
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku kwestionariusza <i>International Prostate Symptom Score</i>; • odpowiedź na leczenie na podstawie <i>International Prostate Symptom Score</i>; • zmiana wyniku podskali <i>International Prostate Symptom Score</i> dotyczącej przechowywania moczu; • zmiana wyniku podskali <i>International Prostate Symptom Score</i> dotyczącej oddawania moczu; • zmiana wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza <i>International Prostate Symptom Score</i>; • zmiana maksymalnego przepływu cewkowego; • odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego; • zmiana objętości wydalanego moczu; • zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji; • ocena parametrów uroflowmetrycznych; • zmiana wielkości prostaty; • ocena funkcji seksualnych; • jakość życia. <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie; • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; • ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;

Kryterium	Charakterystyka
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• zgony;• poszczególne zdarzenia niepożądane;• poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;• zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca. <ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne,• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Aneks

Tab. 27. Preparaty alfuzosyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0.¹⁵

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Alfuzosyna										
Dalfaz Uno, tabl. o przedł. uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	05909991288457	12,85	13,49	19,77	19,77	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Dalfaz Uno, tabl. o przedł. uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	05909991392055	12,91	13,56	19,84	19,84	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Alfabax, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990746576	18,14	19,05	25,33	25,33	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Alfurion, tabl. o przedł. uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	05909991291945	13,50	14,18	20,46	20,46	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Alfuzostad 10 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990619580	19,71	20,70	26,98	26,98	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Alugen 10 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	05909990037933	19,39	20,36	26,64	26,64	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Dalfaz SR 5, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	20 szt.	05909990812714	9,17	9,63	12,65	10,74	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	5,06
Dalfaz Uno, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	05909990837816	28,94	30,39	36,67	32,23	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Dalfaz Uno, tabl. o przedł. uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	05909991344368	12,96	13,61	19,89	19,89	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Doksazosyna										
Doxazosin Aurovitas, tabletki, 2 mg	30 szt.	05909991305291	4,97	5,22	8,55	8,55	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Doxazosin Aurovitas, tabletki, 2 mg	30 szt.	05909991305291	4,97	5,22	8,55	8,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	2,57
Doxazosin Aurovitas, tabletki, 4 mg	30 szt.	05909991305420	9,94	10,44	15,72	15,72	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Doxazosin Aurovitas, tabletki, 4 mg	30 szt.	05909991305420	9,94	10,44	15,72	15,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	4,72

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Adadox, tabletki, 2 mg	30 tabl.	05909990901890	5,67	5,95	9,28	9,28	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Adadox, tabletki, 2 mg	30 tabl.	05909990901890	5,67	5,95	9,28	9,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	2,78
Adadox, tabletki, 4 mg	30 tabl.	05909990902255	11,34	11,91	17,19	17,19	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Adadox, tabletki, 4 mg	30 tabl.	05909990902255	11,34	11,91	17,19	17,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	5,16
Adadox, tabletki, 4 mg	90 tabl.	05909990902293	34,02	35,72	45,89	45,89	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60
Adadox, tabletki, 4 mg	90 tabl.	05909990902293	34,02	35,72	45,89	45,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	13,77
Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg	30 szt.	059099909069517	10,56	11,09	12,98	6,04	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	10,14

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Apo-Doxan 1, tabl, 1 mg	30 szt.	05909990969517	10,56	11,09	12,98	6,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	8,75
Apo-Doxan 2, tabl, 2 mg	30 szt.	05909990969616	16,20	17,01	20,34	12,09	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	11,45
Apo-Doxan 2, tabl, 2 mg	30 szt.	05909990969616	16,20	17,01	20,34	12,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	11,88
Apo-Doxan 4, tabl, 4 mg	30 szt.	05909990969715	20,95	22,00	27,28	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,31
Apo-Doxan 4, tabl, 4 mg	30 szt.	05909990969715	20,95	22,00	27,28	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	10,36
Apo-Doxan 4, tabl, 4 mg	60 szt.	05909991271367	36,12	37,93	46,10	46,10	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,40
Apo-Doxan 4, tabl, 4 mg	60 szt.	05909991271367	36,12	37,93	46,10	46,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	13,83

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	05909990431410	19,66	20,64	25,92	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,95
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	05909990431410	19,66	20,64	25,92	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	9,00
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 szt.	05909990431519	44,42	46,64	54,82	48,34	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	12,88
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 szt.	05909990431519	44,42	46,64	54,82	48,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	20,98
Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990037957	18,14	19,05	24,33	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,36
Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990037957	18,14	19,05	24,33	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	7,41
Doxalong / Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909990790951	19,12	20,08	25,36	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,39

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doxalong / Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909990790951	19,12	20,08	25,36	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	8,44
Doxalong / Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 szt.	05909990884582	57,35	60,22	70,39	70,39	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60
Doxalong / Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 szt.	05909990884582	57,35	60,22	70,39	70,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	21,12
Doxanorm, tabl, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990854318	11,88	12,47	14,36	6,04	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	11,52
Doxanorm, tabl, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990854318	11,88	12,47	14,36	6,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	10,13
Doxanorm, tabl, 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990854417	14,95	15,70	19,03	12,09	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	10,14
Doxanorm, tabl, 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990854417	14,95	15,70	19,03	12,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	10,57

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doxanorm, tabl, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990854516	18,79	19,73	25,01	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,04
Doxanorm, tabl, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990854516	18,79	19,73	25,01	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	8,09
Doxar, tabl, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990484911	12,85	13,49	15,38	6,04	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	12,54
Doxar, tabl, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990484911	12,85	13,49	15,38	6,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	11,15
Doxar, tabl, 2 mg	28 szt.	05909991298043	5,35	5,62	8,76	8,76	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Doxar, tabl, 2 mg	28 szt.	05909991298043	5,35	5,62	8,76	8,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	2,63
Doxar, tabl, 2 mg	28 szt.	05909991276492	5,18	5,44	8,58	8,58	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	05909991276492	5,18	5,44	8,58	8,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	2,57
Doxar, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990485017	17,82	18,71	22,04	12,09	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	13,15
Doxar, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990485017	17,82	18,71	22,04	12,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	13,58
Doxar, tabl., 4 mg	120 tabl.	05908289660289	62,64	65,77	77,83	77,83	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	12,80
Doxar, tabl., 4 mg	120 tabl.	05908289660289	62,64	65,77	77,83	77,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	23,35
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	05909991298050	10,69	11,22	16,25	16,25	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	05909991298050	10,69	11,22	16,25	16,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	4,88

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	05909991276508	10,37	10,89	15,92	15,92	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	05909991276508	10,37	10,89	15,92	15,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	4,78
Doxar, tabletki, 4 mg	28 szt.	05909991376475	9,27	9,73	14,76	14,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	4,43
Doxar, tabletki, 4 mg	28 tabl.	05909991325626	9,72	10,21	15,24	15,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	4,57
Doxar, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990485116	18,47	19,39	24,67	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,70
Doxar, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990485116	18,47	19,39	24,67	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	7,75
Doxazosin Genoptim, tabletki, 1 mg	30 tabletek	05909991288679	2,60	2,73	4,62	4,62	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doxazosin Genoptim, tabletki, 1 mg	30 tabletek	05909991288679	2,60	2,73	4,62	4,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	1,39
Doxazosin Genoptim, tabletki, 2 mg	30 tabletek	05909991288815	5,21	5,47	8,79	8,79	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Doxazosin Genoptim, tabletki, 2 mg	30 tabletek	05909991288815	5,21	5,47	8,79	8,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	2,64
Doxazosin Genoptim, tabletki, 4 mg	30 tabletek	05909991288945	10,37	10,89	16,17	16,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Doxazosin Genoptim, tabletki, 4 mg	30 tabletek	05909991288945	10,37	10,89	16,17	16,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	4,85
Doxazosin XR Genoptim, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909990066797	9,89	10,38	15,66	15,66	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Doxazosin XR Genoptim, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909990066797	9,89	10,38	15,66	15,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	4,70

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doxonex, tabl, 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991149611	13,92	14,62	17,95	12,09	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,06
Doxonex, tabl, 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991149611	13,92	14,62	17,95	12,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	9,49
Doxonex, tabl, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991149710	21,48	22,55	27,83	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,86
Doxonex, tabl, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991149710	21,48	22,55	27,83	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	10,91
Doxorion, tabletki, 2 mg	30 szt.	05909991320737	5,67	5,95	9,28	9,28	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Doxorion, tabletki, 2 mg	30 szt.	05909991320737	5,67	5,95	9,28	9,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	2,78
Doxorion, tabletki, 4 mg	30 szt.	05909991320751	11,34	11,91	17,19	17,19	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doxorion, tabletki, 4 mg	30 szt.	05909991320751	11,34	11,91	17,19	17,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	5,16
Dozox, tabl., 4 mg	30 tabl.	05901720140005	18,36	19,28	24,56	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,59
Dozox, tabl., 4 mg	30 tabl.	05901720140005	18,36	19,28	24,56	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	7,64
Dozox, tabl., 4 mg	90 tabl.	05901720140012	54,43	57,15	67,32	67,32	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60
Dozox, tabl., 4 mg	90 tabl.	05901720140012	54,43	57,15	67,32	67,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	20,20
Kamiren, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990491315	13,93	14,63	17,96	12,09	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,07
Kamiren, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990491315	13,93	14,63	17,96	12,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	9,50

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Kamiren, tabl, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990491414	19,66	20,64	25,92	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,95
Kamiren, tabl, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990491414	19,66	20,64	25,92	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	9,00
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990022571	19,66	20,64	25,92	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,95
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990022571	19,66	20,64	25,92	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	9,00
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	60 szt.	05909991013820	38,02	39,92	48,09	48,09	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,40
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	60 szt.	05909991013820	38,02	39,92	48,09	48,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	14,43
Zoxon 1, tabl, 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990903320	10,80	11,34	13,23	6,04	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	10,39

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Zoxon 1, tabl, 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990903320	10,80	11,34	13,23	6,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	9,00
Zoxon 2, tabl, 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990903429	16,65	17,48	20,82	12,09	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	11,93
Zoxon 2, tabl, 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990903429	16,65	17,48	20,82	12,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	12,36
Zoxon 4, tabl, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990903511	18,36	19,28	24,56	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,59
Zoxon 4, tabl, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990903511	18,36	19,28	24,56	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	7,64
Zoxon 4, tabl, 4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990080267	59,71	62,70	72,87	72,51	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,96
Zoxon 4, tabl, 4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990080267	59,71	62,70	72,87	72,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	22,11
Tamsulosyna										

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Adatam, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt.	05909990622726	17,99	18,89	24,17	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Adatam, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	90 szt.	05906414001501	53,99	56,69	66,86	66,86	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60
Bazetham Retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0.4 mg	30 szt.	05909990894598	17,98	18,88	24,16	24,16	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Bazetham Retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0.4 mg	90 szt.	05909990894642	54,00	56,70	66,87	66,87	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60
Symlosin SR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	90 szt.	05909991136321	38,88	40,82	50,99	50,99	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60
Tamoptim, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt.	05909990570386	14,33	15,05	20,34	20,34	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Tamoptim, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	60 szt.	05907626708400	28,65	30,08	38,25	38,25	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,40

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Tamoptim, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 szt.	05907626708417	42,98	45,13	55,30	55,30	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60
Tanyz ERAS, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt.	05909990847808	18,09	18,99	24,27	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,30
Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 szt.	05907587609235	53,97	56,67	66,84	66,84	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60
Uprox XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,4 mg	60 szt.	05909991191214	35,97	37,77	45,94	45,94	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,40
Uprox XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,4 mg	90 szt.	05909991199081	53,97	56,67	66,84	66,84	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60
Urostat, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	05909997216393	11,77	12,36	17,64	17,64	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Apo-Tamis, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990045006	19,01	19,96	25,24	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Apo-Tamis, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 szt.	05909990900794	57,02	59,87	70,05	70,05	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573585	17,99	18,89	24,17	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990573592	55,47	58,24	68,41	68,41	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60
Omnic 0,4, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0.4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990716418	19,12	20,08	25,36	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,39
Omnic Ocas 0,4, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 0.4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990219070	19,44	20,41	25,69	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,72
Omsal 0,4 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990586196	18,09	18,99	24,27	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,30
Prostamnic, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573257	18,90	19,85	25,13	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,16

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Ranlosin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt.	05909990048007	19,06	20,01	25,29	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,32
Ranlosin, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	90 szt.	05909991092184	53,99	56,69	66,86	66,86	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60
Symlosin SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990044382	17,87	18,76	24,04	24,04	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
TamisPras, tabl. o przedłużonym działaniu, 0,4 mg	30 szt.	05909990980451	19,07	20,02	25,30	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,33
Tamsudil, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	05909997225937	11,29	11,85	17,13	17,13	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Tamsudil, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990565948	18,90	19,85	25,13	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,16
Tamsudil, kaps. twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	90 szt. (9 blist.po 10)	05909990565962	56,65	59,48	69,65	69,65	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Tamsugen 0,4 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	05909990570690	12,31	12,93	18,21	18,21	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Tanyz, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990430895	18,58	19,51	24,78	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,81
Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566068	18,25	19,16	24,44	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,47
Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990566075	36,50	38,33	46,50	46,50	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,40
Uprox XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt.	05909991191221	18,21	19,12	24,40	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,43
Urostat 0,4 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	05909997226293	10,80	11,34	16,62	16,62	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Urostat 0,4 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566280	16,15	16,96	22,24	22,24	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
Terazosyna										
Hytrin, tabl, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990768011	54,00	56,70	64,49	45,12	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	25,34
Hytrin, tabl, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990768011	54,00	56,70	64,49	45,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	32,91
Hytrin, tabl, 2 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990767816	13,61	14,29	16,91	9,02	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	11,09
Hytrin, tabl, 2 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990767816	13,61	14,29	16,91	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,60
Hytrin, tabl, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990767915	27,00	28,35	33,38	22,56	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	14,02

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Hytrin, tabl, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990767915	27,00	28,35	33,38	22,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	17,59
Kornam, tabl, 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990484119	17,82	18,71	21,48	9,67	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	15,01
Kornam, tabl, 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990484119	17,82	18,71	21,48	9,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	14,71
Kornam, tabl, 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990484317	31,81	33,40	38,68	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	17,71
Kornam, tabl, 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990484317	31,81	33,40	38,68	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	21,76

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

** przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	10
Tab. 2. Najczęściej występujące objawy i dolegliwości towarzyszące łagodnemu rozrostowi stercza. ⁶	16
Tab. 3. Punktowa skala objawów opracowana przez Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne, stosowana do ilościowej oceny nasilenia dolegliwości. ²	21
Tab. 4. Liczba chorych leczonych lekami dostępnymi w ramach grupy limitowej 76.0.....	30
Tab. 5. Udział PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0.....	31
Tab. 6. Liczba chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi dostępnymi w ramach grupy limitowej 76.0 w kolejnych latach analizy.....	32
Tab. 7. Potencjalna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	32
.....	33
.....	33
Tab. 10. Udział PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 po wprowadzeniu finansowania sylodosyny.....	34
Tab. 11. Liczba chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi dostępnymi w ramach grupy limitowej 76.0 w kolejnych latach analizy po wprowadzeniu finansowania sylodosyny.....	34
Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.....	35
Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	36
Tab. 14. Działania niepożądane, zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, mające uzasadniony związek przyczynowy.....	37
.....	41
.....	42
Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.....	44
Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla sylodosyny w analizowanym wskazaniu.....	46
.....	48
Tab. 20. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.....	52
Tab. 21. Status rejestracyjny tamsulosyny.....	53
Tab. 22. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia tamsulosyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego. ⁴⁶	54
Tab. 23. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.....	55
Tab. 24. Status rejestracyjny doksazosyny.....	56
Tab. 25. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia doksazosyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego. ⁴⁷	57
Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	62
Tab. 27. Preparaty alfuzosyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0. ¹⁵	64

Spis ilustracji

Ryc. 1. Liczba chorych leczonych lekami dostępnymi w ramach grupy limitowej 76.0.....	30
Ryc. 2. Sprzedaż PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne na podstawie danych NFZ.....	31
Ryc. 3. Sprzedaż PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne na podstawie danych NFZ.....	51

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ² Krzak M. Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Aktualne (2003) wytyczne American Urological Association. <http://www.mp.pl/artykuly/16367> [dostęp 04.06.2020 r.]
- ³ Kwias Z, Borówka A. Łagodny rozrost stercza - podstawowe wiadomości dla lekarza rodzinnego, *Przew Lek* 2001, 4, 10, 116-126.
- ⁴ Kwias Z. Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu stercza. *Przew Lek* 2005, 2: 15-23.
- ⁵ Dybowski B. Diagnostyka łagodnego rozrostu stercza. *Przegląd Urologiczny* 2010/3 (61). <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artikul.php?1958> [dostęp 04.06.2020 r.]
- ⁶ Szopiński T, Dobruch J, Chłosta PL, Borówka A. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH). *Postępy Nauk Medycznych* 4/2012, s. 362-370.
- ⁷ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Finasteridum Bluefish. http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/Streszczenie_RMP_Part_VI_2_Finasteridum%20Bluefish.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]
- ⁸ Lipiński M, Peszynski-Drews C, Jeromin M, Jeromin L. Własne doświadczenia w leczeniu łagodnego rozrostu stercza wysokoenergetycznym laserem potasowo-tytanowo-fosforowym KTP. *Wiadomości Lekarskie* 2006, LIX, 3-4.
- ⁹ Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W, Begaud B, Berges R, Borkowski A, Chappel CR, Costello A, Dobronski P, Farmer RD, Jiménez Cruz F, Jonas U, MacRae K, Pientka L, Rutten FF, van Schayck CP, Speakman MJ, Sturkenboom MC, Tiellac P, Tubaro A, Vallencien G, Vela Navarrete R; Triumph Pan European Expert Panel. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. *Eur Urol.* 2002;42(4):323-8.
- ¹⁰ Opalińska E, Stoma F, Michalak A, Latalski M, Goniewicz M. Benign prostatic hyperplasia, prostate cancer and other prostate diseases diagnosed as a result of screening procedure among 1,004 men in the Lublin district. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 2002;57(1):493-501.
- ¹¹ AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza weryfikacyjna. 02.08.2013 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/125/AWA/125_AWA_AOTM_DS_4350_4_2013_Duodart_BIP.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]
- ¹² AOTMiT. AWA Urorec 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/061/AWA/061_AWA_OT_4350_2_Urorec_01.04.2016.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]
- ¹³ AOTMiT. 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. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/021/AWA/OT.4330.2.2018_AWA_Adadut_dutasteryd_BIP.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

¹⁴ Chłosta P, Antoniewicz A, Borówka A. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza – podstawy naukowe, przesłanki kliniczne i uwagi praktyczne. *Nowa Medycyna* 3/1999, s. 23-29.

¹⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r> [dostęp 02.06.2020 r.]

¹⁶ Pastewka K. Łagodny rozrost gruczołu krokowego. *Postępy Nauk Medycznych* s1/2014, s. 33-42.

¹⁷ Borkowski A, Borówka A, Sikorski A, Sosnowski M, Wolski Z. Zastosowanie sylodosyny do leczenia dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych u chorych na łagodny rozrost stercza. *Przegląd Urologiczny* 2015/2 (90). <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?2774> [dostęp 01.06.2020 r.]

¹⁸ Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004 Dec;64(6):1081-8.

¹⁹ S. Gravas (Chair), J.N. Cornu, M. Gacci, C. Gratzke, T.R.W. Herrmann, C. Mamoulakis, M. Rieken, M.J. Speakman, K.A.O. Tikkinen, Guidelines Associates: M. Karavitikis, I. Kyriazis, S. Malde, V. Sakalis, R. Umbach. Management of Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology 2019. <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#5> [dostęp 01.06.2020 r.]

²⁰ NICE Clinical Guideline Lower urinary tract symptoms (CG97). The management of lower urinary tract symptoms in men. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97/evidence/full-guideline-pdf-245363873> [dostęp 01.06.2020 r.]

²¹ American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). 2010. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj0bTfq9ThAhURon-EKHR1fCWsQFjABegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fwww.auanet.org%2Fdocuments%2Feducation%2Fclinical-guidance%2FBenign-Prostatic-Hyperplasia.pdf&usg=AOv-Vaw0bor19aKYY_VU2Gjll_AxF [dostęp 01.06.2020 r.]

²² Finnish Medical Society Duodecim. Benign prostatic hyperplasia. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. 2008. <http://f.i-md.com/medinfo/material/c56/4eb2a9b544ae46d1d1364c56/4eb2a9d444ae46d1d1364c59.pdf> [dostęp 17.06.2019 r.]

²³ Nickel JC, Aaron L, Barkin J, Elterman D, Nachabé M, Zorn KC. Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH): 2018 update. *Can Urol Assoc J.* 2018 Oct;12(10):303-312.

²⁴ HAS. Diagnostic and treatment of Benign prostatic hyperplasia. 2003. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prostatic_hyperplasia.pdf [dostęp 01.06.2020 r.]

²⁵ Uchwała Rady NFZ z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-362019iii,6520.html> [dostęp 03.06.2020 r.]

²⁶ AOTMiT. Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski. <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp 04.06.2020 r.]

²⁷ European Medicines Agency. Silodosin Recordati®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/silodosin-recordati-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

²⁸ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 04.06.2020 r.]

²⁹ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 18 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2020 r. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20190001778/O/D20191778.pdf> [dostęp 01.06.2020 r.]

³⁰ AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Urorec (sylodosyna) kod EAN: 5391519921029, we wskazaniu: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/061/SRP/U_12_134_20160411_stanowisko_37_Urorec_4mg_w_ref.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

³¹ AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Urorec (sylodosyna) kod EAN: 5391519921036, we wskazaniu: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/061/SRP/U_12_135_20160411_stanowisko_38_Urorec_8mg_w_ref.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

³² AOTMiT. Rekomendacja nr 24/2016z dnia 18 kwietnia 2016r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Urorec, sylodosyna, 4 mg, kapsułki twarde, 30 kapsulek twardych, Urorec, sylodosyna, 8 mg, kapsułki twarde, 30 kapsulek twardych w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/061/REK/RP_24_2016_Urorec.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

³³ AOTMiT. Uchwała nr 59/16/2008 z dnia 28 października 2008 r. w sprawie finansowania leczenia łagodnego rozrostu stercza przy pomocy wysokoenergetycznego lasera KTP.

http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_59_16_2008_laser_KTP.pdf
[dostęp 04.06.2020 r.]

³⁴ AOTMiT. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/2011 z dnia 17 stycznia 2011r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Duodart® (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, jako świadczenia gwarantowanego. http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-01-2011-Duodart/Stanowisko_RK_AOTM_1_2011_Duodart.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

³⁵ AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie wniosku o objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2013/125/SRP/U_23_399_130812_stanowisko_164_Duodart.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

³⁶ AOTMiT. Rekomendacja nr 102/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Duodart (dutasteryd + tamsulozyny chlorowodorek), kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30 kapsulek, kod EAN 5909990793464, we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2013/125/REK/RP_102_2013_Duodart.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

³⁷ AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie oceny leków Adadut (dutasteryd), we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2018/021/SRP/U_14_111_180409_stanowisko_33_ADADUT_dutasteryd_w_ref.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

³⁸ AOTMiT. Rekomendacja nr32/2018 z dnia 13 kwietnia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 90 kaps., Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 30 kaps., we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2018/021/REK/RP_32_2018_Adadut.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

³⁹ AWMSG. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/461> [dostęp 04.06.2020 r.]

⁴⁰ HAS. Silodyx. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14409_SILO-DYX_PIS_RI_Avis2_CT14409.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

⁴¹ HAS. Urorec. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14410_URO-REC_PIS_RI_Avis2_CT14410.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

⁴² CADTH. https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Rapaflo_April-20-12.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

⁴³ 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 urzę-

dowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r.

⁴⁴ Uchwała Rady NFZ z dnia 26 czerwca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-132019iii,6492.html> [dostęp: 05.06.2020 r.]

⁴⁵ Uchwała Rady NFZ z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-222019iii,6505.html> [dostęp: 05.06.2020 r.]

⁴⁶ Omnic Ocas®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13634> [dostęp 04.06.2020 r.]

⁴⁷ Cardura XL®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8820> [dostęp 04.06.2020 r.]