

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

Analiza kliniczna



Warszawa
czerwiec 2020

Autorzy raportu:

[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDAKTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]

Cytowanie:

[REDAKTED] Sylodosyna (Silodosin Recordati®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna. Warszawa, czerwiec 2020.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy 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).

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.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (██████████ *Sylodosyna (Silodosin Recordati®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2020*).

Metody

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

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 02.06.2020 r.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo sylodosyny oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Dodatkowo, w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono wyniki długofalowych obserwacji chorych biorących udział w badaniach randomizowanych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 2 czerwca 2020 r. zidentyfikowano 7 opublikowanych pełnotekstowo randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio oceniających skuteczność i bezpieczeństwo sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz dziennie w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny w dawce 0,4 mg/d lub placebo (Chapple

2011, Pande 2014, Marks 2009, Natarajan 2015, Manjunatha 2016, Manohar 2017 i Ariwicaksono 2019]. Nie zidentyfikowano badań, w których bezpośrednio porównywano syldosynę z doksazosyną, ani badań oceniających stosowanie syldosyny w dawce 4 mg/d w subpopulacji pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (zgodnie z dawkowaniem uwzględnionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa przedstawiono wyniki przedłużonych obserwacji chorych po zakończeniu badań: Marks 2009 (badań NCT00224107 i NCT00224120; publikacja Marks 2009b) i Chapple 2011 (publikacja Osman 2015), podczas której wszyscy włączeni chorzy otrzymywali syldosynę w dawce 8 mg/d.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa syldosyny w dawce 8 mg podawanej raz dziennie w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny w dawce 0,4 mg/d, na podstawie 6 randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011, Pande 2014, Natarajan 2015, Manjunatha 2016, Manohar 2017 i Ariwicaksono 2019) wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- o w badaniu Chapple 2011 wykazano, że stosowanie syldosyny i tamsulosyny w populacji ITT związane było ze zbliżoną zmianą wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej (-7,0 pkt vs -6,7 pkt, różnica: -0,3 pkt [95% CI: -1,0; 0,4]). Wyniki uzyskane w populacji *Per Protocol* były zbliżone (-7,0 pkt vs -6,7 pkt, różnica: -0,4 pkt [95% CI: -1,1; 0,4]);
- o w badaniu Natarajan 2015 zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej wynosiła -8,3 w grupie syldosyny i -6,8 w grupie placebo (brak podanych zakresów zmienności);
- o metaanaliza wyników badań Chapple 2011, Pande 2014, Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała, że zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach syldosyny i tamsulosyny (MD=-0,08 pkt [95% CI: -0,71; 1,16], p=ns);
- o w badaniu Ariwicaksono 2019 mediana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* na początku badania wynosiła 17 i 15 odpowiednio w grupie chorych przyjmujących syldosynę i tamsulosynę (p=ns), a po 12 tygodniach - odpowiednio 10 i 9 (p=ns); w badaniu nie przedstawiono zmiany wyniku kwestionariusza w obu ramionach;
- o w badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score* (poprawa wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* o co najmniej 25%) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=1,02 [95% CI: 0,92; 1,13], p=ns; RD=0,01 [95% CI: -0,05; 0,08], p=ns; NNT_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Pande 2014 odsetki chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* <8 pkt) na koniec badania były zbliżone w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=1,04 [95% CI: 0,65; 1,66], p=ns; RD=0,02 [95% CI: -0,25; 0,29], p=ns; NNT_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 zmiana wyniku podskali kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczącej przechowywania moczu (pytania 2, 4 i 7) od

- wartości początkowej była zbliżona w grupach sylodosyny i tamsulosyny (-2,5 pkt vs -2,4 pkt; różnica: p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
- o w badaniu Chapple 2011 obserwowano porównywalną zmianę wyniku podskali kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczącej oddawania moczu (pytania 1, 3, 5 i 6) od wartości początkowej w grupach sylodosyny i tamsulosyny (-4,5 pkt vs -4,2 pkt; różnica: p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
 - o w badaniu Chapple 2011 w subpopulacji chorych z nykturią na początku badania (oddawanie moczu co najmniej 2 razy w ciągu nocy na podstawie pytania 7 w kwestionariuszu *International Prostate Symptom Score*; n=764) zmniejszenie częstości oddawania moczu w nocy było zbliżone w grupach sylodosyny i tamsulosyny (-0,9 pkt vs -0,8 pkt, p=0,314);
 - o w badaniu Manjunatha 2016 zmiana wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (pytanie 1 - uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza: MD=0,50 pkt [95%CI: -0,57; 1,57], p=ns; pytanie 2 - konieczność ponownego oddawania moczu w ciągu 2h: MD=0,57 pkt [95%CI: -0,51; 1,65], p=ns; pytanie 3 - przerywany strumień moczu: MD=0,74 pkt [95%CI: -0,41; 1,89], p=ns; pytanie 4 - uczucie nagłej konieczności oddania moczu: MD=-0,27 pkt [95%CI: -1,35; 0,81], p=ns; pytanie 5 - słaby strumień moczu: MD=0,77 pkt [95%CI: -0,20; 1,74], p=ns; pytanie 6 - konieczność parcia przy oddawaniu moczu: MD=0,44 pkt [95%CI: -0,56; 1,44], p=ns; pytanie 7 - częstość oddawania moczu w nocy: MD=-0,16 pkt [95%CI: -0,78; 0,46], p=ns);
 - o w badaniu Chapple 2011 w grupach sylodosyny i tamsulosyny obserwowano zbliżone zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) na koniec badania (3,77 ml/s vs 3,53 ml/s; różnica: p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
 - o w badaniu Manjunatha 2016 obserwowano istotnie statystycznie większe zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego w grupie tamsulosyny (MD=-1,64 ml/s [95%CI: -3,16; -0,12], p=0,03), natomiast w badaniu Manohar 2017 - istotnie statystycznie większe zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego w grupie sylodosyny (MD=1,44 ml/s [95%CI: 0,12; 2,76], p=0,03);
 - o metaanaliza wyników badań Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała, że zmiana maksymalnego przepływu cewkowego od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=-0,08 ml/s [95%CI: -3,09; 2,94], p=ns);
 - o w badaniu Ariwicaksono 2019 mediana maksymalnego przepływu cewkowego na początku badania wynosiła 10,9 i 10,1 odpowiednio w grupie chorych przyjmujących sylodosynę i tamsulosynę (p=ns), a po 12 tygodniach - odpowiednio 11,9 i 12,1 (p=ns); w badaniu nie przedstawiono zmiany maksymalnego przepływu cewkowego w obu ramionach;
 - o w badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego Q_{max} (wzrost $Q_{max} \geq 30\%$) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=1,004 [95%CI: 0,86; 1,17], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na);

- o w badaniu Manohar 2017 zmiana objętości wydalanego moczu od wartości początkowej była porównywalna w grupach syłodosyny i tamsulosyny (MD=0,49 ml [95%CI: -15,09; 16,07], p=ns);
 - o metaanaliza wyników badań Pande 2014 i Manohar 2017 wykazała zbliżoną zmianę objętości moczu zalegającego po mikcji od wartości początkowej w grupach syłodosyny i tamsulosyny (MD=-6,27 ml [95%CI: -15,44; 2,90], p=ns);
 - o w badaniu Pande 2014 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach parametrów uroflowmetrycznych (maksymalny przepływ cewkowy, średni przepływ cewkowy, objętość mikcji, czas mikcji, czas przepływu, maksymalny czas przepływu) na początku i na końcu badania pomiędzy grupami syłodosyny i tamsulosyny;
 - o w badaniu Pande 2014 zmiana wielkości prostaty oceniana w badaniu ultrasonograficznym była porównywalna w grupach syłodosyny i tamsulosyny (MD=-4,60 ml [95%CI: -17,26; 8,06], p=ns);
 - o w badaniu Pande 2014 wykazano, że stosowanie syłodosyny związane było z istotnie statystycznie **gorszą oceną funkcji seksualnych** ocenianych przy pomocy 6-stopniowej skali (brak opisu skali w publikacji z badania) na koniec badania w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny (zmiana: 1,5 pkt vs 0 pkt, p=0,039);
 - o w badaniu Chapple 2011 zmiana jakości życia ocenianej na podstawie pytania 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach syłodosyny i tamsulosyny (-1,1 pkt vs -1,1 pkt, p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
 - o w badaniu Natarajan 2015 zmiana oceny jakości życia w 7-punktowej skali (brak informacji o skali stosowanej w badaniu) od wartości początkowej wynosiła -1,7 w grupie syłodosyny i -1,4 w grupie placebo (brak podanych zakresów zmienności);
 - o metaanaliza wyników badań Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała istotnie statystycznie **większą poprawę oceny jakości życia** ocenianej na podstawie pytania 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* w grupie syłodosyny w porównaniu z grupą tamsulosyny (MD=-0,85 pkt [95%CI: -1,12; -0,57], p<0,00001);
 - o w badaniu Chapple 2011 pozytywna, neutralna i negatywna ocena jakości życia związanej z objawami ze strony układu moczowego (odpowiednio: 0-2, 3 i 4-6 pkt w pytaniu 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*) na koniec badania występowały ze zbliżoną częstością w grupach syłodosyny i tamsulosyny (odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,84; 1,15], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na; RR=0,84 [95%CI: 0,65; 1,08], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,10; 0,02], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na oraz RR=1,17 [95%CI: 0,95; 1,45], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na).
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
 - o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały ze zbliżoną częstością w grupach syłodosyny i tamsulosyny (RR=1,21 [95%CI: 0,99; 1,48], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,002; 0,13], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na);

- o metaanaliza badań Chapple 2011 i Manjunatha 2016 wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=2,02 [95%CI: 0,61; 6,64], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Manjunatha 2016 w grupie sylodosyny obserwowano większą niż w grupie tamsulosyny liczbę zdarzeń związanych z leczeniem (5 vs 0 zdarzeń) oraz prawdopodobnie i możliwie związanych z leczeniem (odpowiednio: 60 vs 25 zdarzeń oraz 100 vs 51 zdarzeń). Obserwowano także mniejszą liczbę zdarzeń prawdopodobnie niezwiązanych z leczeniem (13 vs 27 zdarzeń);
- o w badaniu Natarajan 2015 częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=1,29 [95%CI: 0,60; 2,80], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,16; 0,32], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy);
- o w badaniu Chapple 2011 wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały ze zbliżoną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=2,02 [95%CI: 0,18; 22,14], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 zgon wystąpił u 2 chorych (brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy). Oba zgony zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem;
- o metaanaliza wyników badań Chapple 2011, Pande 2014 i Natarajan 2015 wykazała, że **wytrysk wsteczny** występował istotnie statystycznie częściej w grupie sylodosyny niż w grupie tamsulosyny (RR=7,15 [95%CI: 3,61; 14,17], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,16], p<0,00001; NNH_{12 tyg}=7 [95%CI: 6; 11]);
- o w badaniu Chapple 2011 ból głowy występował częściej w grupie tamsulosyny, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,53 [95%CI: 0,26; 1,08], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; 0,002], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Pande 2014 częstość występowania zawrotów głowy lub niedociśnienia ortostatycznego była większa w grupie tamsulosyny, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,73], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,24; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Manjunatha 2016 obserwowano zbliżone częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych i istotnego wydłużenia odcinka QTc w grupach sylodosyny i tamsulosyny (odpowiednio: RR=1,40 [95%CI: 0,74; 2,64], p=ns; RD=0,13 [95%CI: -0,11; 0,38], p=ns; NNH_{12 tyg}=na oraz RR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,65], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,22; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg}=na). Zaburzenia ejakulacji wystąpiły u 9 chorych (30%) w grupie sylodosyny (nie podano informacji o liczbie chorych z tym zdarzeniem w grupie tamsulosyny);
- o w badaniu Chapple 2011 częstości występowania braku wytrysku powodującego przerwanie leczenia były porównywalne w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=5,04 [95%CI: 0,59; 42,93], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,002; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);

- o w badaniu Chapple 2011 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach ciśnienia krwi i częstości akcji serca pomiędzy grupami sylodosyny i tamsulosyny.

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

- **dla analizy bezpieczeństwa:**

- o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała, że **zdarzenia niepożądane łącznie** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie sylodosyny niż w grupie placebo (RR=1,48 [95%CI: 1,30; 1,69], $p<0,00001$; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,21], $p<0,00001$; NNH_{12 tyg.}=6 [95%CI: 4; 9]);
- o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia** w grupie sylodosyny niż w grupie placebo (RR=2,48 [95%CI: 1,35; 4,59], $p=0,004$; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,06], $p=ns$; NNH_{12 tyg.}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy);
- o w badaniu Marks 2009 wykazano zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie w grupach sylodosyny i placebo (RR=0,84 [95%CI: 0,28; 2,48], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,02; 0,01], $p=ns$; NNH_{12 tyg.}=na);
- o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupach sylodosyny i placebo (RR=2,69 [95%CI: 0,30; 24,29], $p=ns$; RD=0,003 [95%CI: -0,001; 0,01], $p=ns$; NNH_{12 tyg.}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 zgon wystąpił u 2 chorych (brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy). Oba zgony zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem;
- o metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że **wytrysk wsteczny** występował istotnie statystycznie częściej w grupie sylodosyny niż w grupie placebo (RR=24,70 [95%CI: 11,18; 54,55], $p<0,00001$; RD=0,20 [95%CI: 0,05; 0,35], $p=0,008$; NNH_{12 tyg.}=4 [95%CI: 2; 18]), natomiast częstość występowania bólu głowy była porównywalna w obu grupach (RR=1,22 [95%CI: 0,28; 5,28], $p=ns$; RD=0,001 [95%CI: -0,03; 0,04], $p=ns$; NNH_{12 tyg.}=na);
- o w badaniu Marks 2009 wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania **zawrotów głowy** oraz **przekrwienia błony śluzowej nosa** w grupie sylodosyny (odpowiednio: RR=2,94 [95%CI: 1,08; 8,03], $p=0,04$; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], $p=0,03$; NNH_{12 tyg.}=47 [95%CI: 25; 384] oraz RR=9,81 [95%CI: 1,26; 76,30], $p=0,03$; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], $p=0,006$; NNH_{12 tyg.}=51 [95%CI: 30; 184]). Częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego, biegunki i zapalenia nosogardzieli były zbliżone w grupach sylodosyny i placebo (odpowiednio: RR=1,68 [95%CI: 0,67; 4,23], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], $p=ns$; NNH_{12 tyg.}=na; RR=1,96 [95%CI: 0,74; 5,18], $p=ns$;

RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na oraz RR=1,08 [95%CI: 0,46; 2,52], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na];

- o w badaniu Chapple 2011 częstości występowania braku wytrysku powodującego przerwanie leczenia były porównywalne w grupach sylodosyny i placebo (RR=5,50 [95%CI: 0,31; 98,95], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach ciśnienia krwi i częstości akcji serca pomiędzy grupami sylodosyny i placebo.

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

Długofalowa obserwacja chorych biorących udział w badaniu Chapple 2011 (publikacja Osman 2015) wykazała, że stosowanie sylodosyny w dawce 8 mg/d przez dodatkowe 9 miesięcy było bezpieczne i skuteczne u mężczyzn z objawami ze strony dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Leczenie sylodosyną rzadko związane było z wystąpieniem zatrotów głowy i nie było związane z wystąpieniem hipotonii ortostatycznej, w szczególności w subpopulacji chorych stosujących leki na nadciśnienie. Zaburzenia wytrysku wystąpiły u 9,0% chorych, ale były powodem przerwania leczenia jedynie u 1,6%.

Dwa badania oceniające efektywność praktyczną przeprowadzone w grupie łącznie 1 173 chorych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego stosujących sylodosynę w dawce 8 mg/d potwierdziły obserwowaną w badaniach randomizowanych skuteczność leku w zakresie poprawy objawów ze strony dolnych dróg moczowych. W obu badaniach najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia ejakulacji, które jednak prowadziły do przerwania leczenia tylko u niewielkiego odsetka chorych.

Wyniki opracowań wtórnych sugerują, że stosowanie sylodosyny jest skuteczne i bezpieczne w populacji chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W opracowaniach wtórnych wykazano zbliżoną skuteczność sylodosyny 8 mg/d w porównaniu z tamsulosyną 0,4 mg/d w kontekście poprawy objawów urologicznych i jakości życia ocenianych przy pomocy kwestionariusza IPSS. Stosowanie sylodosyny związane było jednak z większą częstością występowania zaburzeń wytrysku.

Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz dziennie w porównaniu z tamsulosyną w dawce 0,4 mg/d lub placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa) w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oceniano na podstawie 7 randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011, Pande 2014, Marks 2009, Natarajan 2015, Manjunatha 2016, Manchar 2017 i Ariwicaksono 2019).

Wykazano zbliżoną skuteczność sylodosyny i tamsulosyny w szczególności w kontekście poprawy wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*, poprawy wyników podskal

kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczących przetrzymywania i oddawania moczu, poprawy wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* oraz poprawy maksymalnego przepływu cewkowego.

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

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

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

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

Słowa kluczowe

sylodosyna, łagodny rozrost gruczołu krokowego, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	13
Spis treści	14
Skróty i akronimy	18
1 Cel analizy klinicznej	20
2 Analiza problemu decyzyjnego	21
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy	21
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	21
2.3 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	22
2.4 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	23
3 Metody wykonania analizy klinicznej	25
3.1 Kryteria włączenia.....	25
3.2 Kryteria wykluczenia.....	26
3.3 Źródła danych.....	27
3.4 Strategia wyszukiwania badań	27
3.5 Selekcja informacji.....	29
3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	30
3.7 Strategia ekstrakcji danych.....	30
3.8 Analiza statystyczna.....	31
4 Wyniki przeglądu systematycznego	32
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	32
4.1.1 Ocena jakości opracowań wtórnych.....	39
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	41
4.2.1 Metodyka badań randomizowanych	44
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	49
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych	53
4.2.4 Zestawienie punktów końcowych.....	56
4.2.5 Charakterystyka populacji.....	57
4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badań	63

4.3	Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych.....	69
4.3.1	NCT00793819.....	70
5	Analiza skuteczności	74
5.1	Sylososyna vs tamsulosyna.....	74
5.1.1	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS.....	84
5.1.2	Odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS.....	85
5.1.3	Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej przechowywania moczu.....	86
5.1.4	Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej oddawania moczu 86	
5.1.5	Zmiana wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza IPSS	87
5.1.6	Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego.....	88
5.1.7	Odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego 89	
5.1.8	Zmiana objętości wydalanego moczu	90
5.1.9	Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji.....	91
5.1.10	Ocena parametrów uroflowmetrycznych w badaniu Pande 2011.....	91
5.1.11	Zmiana wielkości prostaty	92
5.1.12	Ocena funkcji seksualnych	93
5.1.13	Jakość życia.....	93
6	Analiza bezpieczeństwa	96
6.1	Sylososyna vs tamsulosyna.....	103
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie.....	103
6.1.2	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	103
6.1.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.....	104
6.1.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	105
6.1.5	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	105
6.1.6	Zgony	106
6.1.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	106
6.1.8	Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	109
6.1.9	Zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca	110

6.1.10	Zdarzenia niepożądane w badaniu Manohar 2017	110
6.2	Sylodosyna vs placebo	111
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	111
6.2.2	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	112
6.2.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	113
6.2.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	114
6.2.5	Zgony	115
6.2.6	Poszczególne zdarzenia niepożądane	115
6.2.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	118
6.2.8	Zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca	119
6.3	Dodatkowe dowody naukowe	120
6.3.1	Marks 2009b	120
6.3.2	Osman 2015	121
7	Analiza efektywności praktycznej	123
7.1	Capogrosso 2015	125
7.2	SIRE (Montorsi 2016)	128
7.3	Ocena jakości badań	131
8	Dodatkowe dowody naukowe zidentyfikowane przez AOTMiT	133
8.1	Cho 2018	133
8.2	Villa 2018	135
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	136
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	136
9.2	Europejska Agencja Leków	136
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	136
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	136
10	Ograniczenia	140
11	Dyskusja	143
12	Wyniki końcowe	149
13	Wnioski	156

14 Aneks	157
14.1 Finansowanie technologii opcjonalnych.....	157
14.2 Arkusz oceny badania wg Jadad.....	182
14.3 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane.....	183
14.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	185
14.5 Spis badań włączonych do przeglądu.....	191
14.6 Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	193
14.7 Kwestionariusz IPSS.....	197
14.8 Krytyczna ocena badań.....	198
14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	209
Spis tabel	211
Spis ilustracji	214
Piśmiennictwo	216

Skróty i akronimy

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

RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TAM	tamsulosyna
Q_{max}	maksymalny przepływ cewkowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sylodosyny (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).

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.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (██████████ *Sylodosyna (Silodosin Recordati®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2020*).

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

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

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

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{1,2} Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) został przedstawiony 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, BPH</i>)
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none">• sylodosyna
Komparator bezpółnocni (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)	<u>ocena skuteczności:</u> <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;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • 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.

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

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

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

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

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

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) za rok 2010 w Polsce żyje obecnie prawie 8 mln mężczyzn powyżej 40 r.ż. Przy założeniu, że u 50% z nich dojdzie do rozwoju w przyszłości histologicznego BPH, który u połowy będzie dawał dokuczliwe


objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) lub BPO (przeszkoda podpęcherzowa, ang. *benign prostatic obstruction*) to ok. 2 mln mężczyzn po 40. r.ż. będzie wymagało w przyszłości leczenia farmakologicznego bądź zabiegowego.⁷

Na podstawie danych o ludności Polski (GUS) i 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.⁷

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.⁸

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).⁹

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla sylodosyny z 2016 roku uciążliwe LUTS, o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, występują u około połowy mężczyzn, u których stwierdza się zmiany histologiczne o typie BPH.⁸

Szczegółowy opis danych epidemiologicznych przedstawiono w osobnym dokumencie:  *Sylodosyna (Silodosin Recordati®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2020.*

2.4 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Sylodosyna nie jest finansowana w Polsce.¹⁰

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.¹⁰

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.¹⁰

Aktualnie finansowane ze środków publicznych preparaty alfulozyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0 przedstawiono w aneksie 14.1.

3 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań włączonych do analizy.

3.1 Kryteria włączenia

Pierwotnie zdefiniowano następujące kryteria włączenia.

Populacja (P):

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

Interwencja (I):

- sylodosyna w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego – 8 mg raz dziennie (lub 4 mg/d u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [CLCR \geq 30 do $<$ 50 ml/min])

Komparatory bezpośrednie (C):

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

Punkty końcowe (O):

zgodnie z tab. 1 w rozdz. 2.2:

- zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*;
- odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score*;
- zmiana wyniku podskali *International Prostate Symptom Score* dotyczącej 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;
- zdarzenia niepożądane.

Rodzaj badań (S):

do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną,
- z okresem stosowania leczenia w fazie randomizowanej badania ≥ 6 tygodni.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie sylodosyny w analizowanej populacji chorych. Włączono badania, w których sylodosynę w analizowanej dawce stosowało > 100 chorych. Ponadto nie prowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających.

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo sylodosyny w populacji dorosłych chorych z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych. Z uwagi na największą wiarygodność najnowszych opracowań, włączono badania opublikowane od 2016 roku.

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

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

3.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z ostrym zatrzymaniem moczu;
- badania porównujące jedynie różne dawki/sposoby podawania sylodosyny;
- badania oceniające stosowanie sylodosyny i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych;
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;

- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- badania oceniające jedynie parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne;
- opisy przypadków oraz opinie ekspertów;
- brak publikacji pełnotekstowej.

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

3.3 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 2 czerwca 2020 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 2 czerwca 2020 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 2 czerwca 2020 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 2 czerwca 2020 r.

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych)

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.4 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) przeszukiwano z datą odcięcia 02.06.2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie:

tabele 3-6, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa silodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.06.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	prostatic hyperplasia[mh]	21 789
#2	hyperplasia[tw]	119 171
#3	hypertrophy[tw]	102 013
#4	adenoma*[tw]	115 175
#5	Prostat*[tw]	235 197
#6	#2 OR #3 OR #4	315 736
#7	#5 AND #6	30 674
#8	#1 OR #7	30 674
#9	silodosin[nm]	273
#10	silodosin[tw]	414
#11	Rapaflo[tw] OR Silodyx[tw] OR Rapilif[tw] OR Silodal[tw] OR Urief[tw] OR Urorec[tw]	9
#12	#9 OR #10 OR #11	414
#13	#8 AND #12	215

Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa silodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 02.06.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'prostate hypertrophy'/exp	38 084
#2	'prostate'/exp OR prostate AND ('hypertrophy'/exp OR hypertrophy)	39 809
#3	prostat*	377 517
#4	hyperplasia OR hypertrophy	330 319
#5	#3 AND #4	44 325
#6	#1 OR #2 OR #5	44 865
#7	'silodosin'/exp	1 008
#8	silodosin	1 030

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (patrz rozdział 4.1.1). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków (██████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad¹¹ – patrz aneks 14.2.

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

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

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

W aneksie 14.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań pierwotnych.

3.7 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.8 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Zmienne RR, RD oraz NNT/NNH przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI). Czas odpowiadający parametrom NNT i NNH obliczony został jako średnia ważona liczebnością populacji czasów stosowania leczenia w badaniach.

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2013. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.¹²

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 2 czerwca 2020 r.

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

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

Do dnia 2 czerwca 2020 r. zidentyfikowano 10 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu. Spośród 10 zidentyfikowanych opracowań 7 wykluczono,† a pozostałe 3 włączono do analizy jako spełniające kryteria włączenia.

Diagram wg QUOROM¹³/PRISMA¹⁴, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono w rozdz. 4.1.1.

Listę włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 14.3 i 14.6.

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

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

† Przyczyny wykluczenia: brak cech przeglądu systematycznego, brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego, brak wyników dla analizowanej interwencji, nieprawidłowa jednostka chorobowa.

Wyniki opracowań wtórnych sugerują, że stosowanie sylodosyny jest skuteczne i bezpieczne w populacji chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W opracowaniach wtórnych wykazano zbliżoną skuteczność sylodosyny 8 mg/d w porównaniu z tamsulosyną 0,4 mg/d w kontekście poprawy objawów urologicznych i jakości życia ocenianych przy pomocy kwestionariusza IPSS. Stosowanie sylodosyny związane było jednak z większą częstością występowania zaburzeń wytrysku.

Tab. 6. Charakterystyka badań w tórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Jung 2017 ¹⁵	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa syldosyny w populacji chorych z BPH	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 40 lat z LUTS/BPH 	<ul style="list-style-type: none"> syldosyna 8 mg/d lub 4 mg/d (\pm inhibitor 5 alfa-reduktazy) komparator: placebo, inny alfa-bloker 	Badania RCT z równoległą grupą kontrolną lub cross-over	<ul style="list-style-type: none"> objawy urologiczne jakość życia przerwanie leczenia zdarzenia niepożądane (w tym sercowo-naczyniowe i związane z funkcjami seksualnymi)
MacDonald 2019 ¹⁶	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków, w tym syldosyny, w populacji chorych z BPH	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 45 lat z LUTS/BPH 	<ul style="list-style-type: none"> leki zarejestrowane przez FDA lub oceniane w BPH od 2008 roku (w tym syldosyna) 	Badania RCT, okres obserwacji min. 1 mies., opublikowane w języku angielskim	<ul style="list-style-type: none"> objawy urologiczne oceniane przy pomocy zwalidowanych kwestionariuszy zdarzenia niepożądane przerwanie leczenia
Brasure 2016 ¹⁷	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków, w tym syldosyny, w populacji chorych z BPH	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 45 lat z LUTS/BPH 	<ul style="list-style-type: none"> leki ostatnio zarejestrowane przez FDA lub oceniane off-label w BPH komparator: placebo lub starsze leki stosowane w BPH 	Badania RCT z okresem obserwacji min. 1 mies. oraz badania obserwacyjne z $N \geq 100$ i okresem obserwacji ≥ 1 rok	<ul style="list-style-type: none"> objawy urologiczne oceniane przy pomocy zwalidowanych kwestionariuszy zdarzenia niepożądane

BPH - łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*); LUTS - objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*); RCT - randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. *randomized controlled trials*).

Tab. 7. Ocena wiarygodności opracowań wórných oraz wyniki

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Jung 2017	Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Google Scholar, Web of Science z datą odcięcia do 1.09.2017	Tak/tak/tak	<ul style="list-style-type: none"> 42 publikacje (19 badań RCT), w tym 5 włączonych do niniejszej analizy (Chapple 2011, Manjunatha 2016, Marks 2009, Natarajan 2015, Pande 2014) 	<p>Skuteczność SIL 8 mg/d vs TAM 0.4 mg/d:</p> <p>objawy urologiczne Chapple 2011: MD=-0,40 pkt [95%CI: -1,17; 0,37], p=ns;</p> <p>objawy urologiczne Manjunatha 2016: MD=2,50 pkt [95%CI: -0,93; 5,93], p=ns;</p> <p>objawy urologiczne Pande 2014: MD=-0,70 pkt [95%CI: -2,21; 0,81], p=ns;</p> <p>jakość życia Chapple 2011: MD=-0,10 pkt [95%CI: -0,28; 0,08], p=ns;</p> <p>jakość życia Manjunatha 2016: MD=-0,53 pkt [95%CI: -1,25; 0,19], p=ns;</p> <p>jakość życia Pande 2014: MD=-0,41 pkt [95%CI: -0,89; 0,07], p=ns;</p> <p>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs TAM 0.4 mg/d:</p> <p>przerwanie leczenia Chapple 2011: RR=1,26 [95%CI: 0,71; 2,23], p=ns;</p> <p>przerwanie leczenia Manjunatha 2016: 0 vs 0;</p> <p>przerwanie leczenia Natarajan 2015: 0 vs 0;</p> <p>przerwanie leczenia Pande 2014: RR=2,72 [95%CI: 0,60; 12,42], p=ns;</p> <p>ZN powodujące przerwianie leczenia Chapple 2011: RR=2,02 [95%CI: 0,61; 6,64], p=ns;</p> <p>ZN powodujące przerwianie leczenia Manjunatha 2016: 0 vs 0;</p> <p>ZN powodujące przerwianie leczenia Natarajan 2015: 0 vs 0;</p> <p>ZN powodujące przerwianie leczenia Pande 2014: RR=0,30 [95%CI: 0,01; 7,16], p=ns;</p> <p>ZN sercowo-naczyniowe Chapple 2011: RR=0,53</p>	<p>Wnioski na podstawie wszystkich badań (SIL 8 mg i SIL 4 mg): sylodosyna może poprawiać ocenę objawów urologicznych u znacznego odsetka mężczyzn w porównaniu z placebo. Wpływ na jakość życia i przerwianie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny wydają się zbliżone. Skuteczność sylodosyny wydaje się podobna do obserwowanej dla innych alfa blokerów (tamsulosyna, naftopidil, alfuzosyna), ale częstość występowania zaburzeń funkcji seksualnych jest prawdopodobnie większa.</p>

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				<p>[95%CI: 0,26; 1,08], p=ns; ZN sercowo -naczyniowe Manjunatha 2016: RR=0,83 [95%CI: 0,43; 1,63], p=ns; ZN sercowo -naczyniowe Natarajan 2015: RR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,74], p=ns; ZN sercowo -naczyniowe Pande 2014: RR=0,30 [95%CI: 0,07; 1,38], p=ns; zaburzenia funkcji seksualnych Chapple 2011: RR=6,80 [95%CI: 3,28; 14,10], p<0,05; zaburzenia funkcji seksualnych Natarajan 2015: RR=9,31 [95%CI: 0,52; 165,33], p=ns; zaburzenia funkcji seksualnych Pande 2014: RR=4,50 [95%CI: 0,26; 77,21], p=ns; <u>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs PLA:</u> przerwanie leczenia Chapple 2011: RR=0,69 [95%CI: 0,39; 1,24], p=ns; przerwanie leczenia Marks 2009: RR=1,32 [95%CI: 0,87; 2,00], p=ns; ZN powodujące przerwanie leczenia Chapple 2011: RR=1,33 [95%CI: 0,36; 4,96], p=ns; ZN powodujące przerwanie leczenia Marks 2009: RR=2,94 [95%CI: 1,46; 5,95], p<0,05; ZN sercowo -naczyniowe Chapple 2011: RR=0,61 [95%CI: 0,26; 1,45], p=ns; ZN sercowo -naczyniowe Marks 2009: RR=2,33 [95%CI: 1,32; 4,12], p<0,05; zaburzenia funkcji seksualnych Chapple 2011: RR=13,46 [95%CI: 3,32; 54,63], p<0,05; zaburzenia funkcji seksualnych Marks 2009: RR=32,12 [95%CI: 11,98; 86,13], p<0,05.</p>	
MacDonald	MEDLINE, Embase,	Bd/tak/tak	• 23 badania RCT (22	<u>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs PLA:</u>	Wnioski na podstawie

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
2019	the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) z datą odcięcia do września 2017		publikacje], w tym 2 włączone do niniejszej analizy (Chapple 2011, Marks 2009)	Poważne ZN Marks 2009: 1% vs 2%	wszystkich badań (SIL 8 mg/d i SIL 4 mg/2xd): sylodosyna była bardziej skuteczna niż placebo w kontekście poprawy LUTS (do wody o umiarkowanej sile), jednak jej stosowanie związane było z większą częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym zaburzeń wytrysku.
Brasure 2016	MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials i Embase z datą odcięcia do lipca 2015	Tak/tak/tak	<ul style="list-style-type: none"> 57 badań RCT i 5 badań obserwacyjnych, w tym 3 włączone do niniejszej analizy badania RCT (Chapple 2011, Pande 2014, Marks 2009) 	<p><u>Skuteczność SIL 8 mg/d vs TAM 0,4 mg/d:</u> ≥25% redukcja wyniku IPSS Chapple 2011: RR=1,02 [95%CI: 0,92; 1,13], p=ns; zmiana wyniku IPSS Pande 2014: MD=-0,70 pkt [95%CI: -2,42; 1,02], p=ns; zmiana wyniku IPSS Chapple 2011: MD=-0,30 pkt [95%CI: -1,03; 0,43], p=ns; zadowolenie z jakości życia IPSS Chapple 2011: RR=0,98 [95%CI: 0,83; 1,15], p=ns; jakość życia IPSS Chapple 2011: MD=-0,30 pkt [95%CI: -1,03; 0,43], p=ns;</p> <p><u>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs TAM 0,4 mg/d:</u> przerwanie leczenia Pande 2014: RR=2,72 [95%CI: 0,60; 12,42], p=ns; przerwanie leczenia Chapple 2011: RR=1,26 [95%CI: 0,17; 2,23], p=ns; ZN powodujące przerwanie leczenia Chapple 2011: RR=2,02 [95%CI: 0,61; 6,64], p=ns; ZN łącznie Chapple 2011: RR=1,21 [95%CI: 0,98;</p>	Brak dedykowanych wniosków dla analizowanego problemu decyzyjnego. Wykazano zbliżoną skuteczność sylodosyny i tamsulosyny, jednak stosowanie sylodosyny związane było z większą częstością wystąpienia zaburzeń ejakulacji.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				1,49], p=ns; <u>Bezpieczeństwo SIL 8 mg/d vs PLA:</u> przerwanie leczenia Marks 2009: RR=1,37 [95%CI: 0,92; 2,03], p=ns; przerwanie leczenia Chapple 2011: RR=0,69 [95%CI: 0,39; 1,24], p=ns; poważne ZN Marks 2009: 1% vs 2%	

RCT - randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. *randomized controlled trials*); SIL - sylodosyna; TAM - tamsulosyna; IPSS - *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 14.7); ZN - zdarzenia niepożądane.

4.1.1 Ocena jakości opracowań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane opracowania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowanie wtórne Jung 2017 charakteryzowało się wysoką jakością, natomiast opracowania MacDonald 2019 i Brasure 2016 – niską jakością w skali AMSTAR 2. Niska jakość opracowań MacDonald 2019 i Brasure 2016 spowodowana jest głównie brakiem przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędów publikacji (MacDonald 2019 i Brasure 2016), a także brakiem przedstawienia strategii wyszukiwania i listy badań wykluczonych z przeglądu oraz przyczyn wykluczenia (MacDonald 2019). Szczegółową ocenę opracowań wtórnych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 8. Ocena jakości badań wtórnych w g skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Jung 2017	MacDonald 2019	Brasure 2016
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Tak	Tak	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak	Nie	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Tak	Nie	Tak
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań w tórnych	Jung 2017	MacDonald 2019	Brasure 2016
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Tak	Nie	Tak
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Tak	Tak	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Tak	Nie	Nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak	Tak	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Nie	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Tak	Nie	Nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Tak
Ogólna ocena	Wysoka	Niska	Niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Do dnia 2 czerwca 2020 r. zidentyfikowano łącznie 50 publikacji dotyczących badań pierwotnych, badań oceniających efektywność praktyczną oraz opracowań wtórnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu.

Ostatecznie do analizy włączono 7 randomizowanych badań klinicznych (11 publikacji pełnotekstowych). W badaniu Chapple 2011¹⁸ sylodosynę porównywano bezpośrednio z tamsulosyną i placebo, w badaniu Pande 2014¹⁹, Natarajan 2015²⁰ i Ariwicaksono 2019²¹ - z tamsulosyną, w badaniach Manjunatha 2016²² i Manohar 2017²³ - z tamsulosyną i alfuzosyną, natomiast w badaniu Marks 2009²⁴ - z placebo.

Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównywano sylodosynę z doksazosyną, ani badań oceniających stosowanie sylodosyny w dawce 4 mg/d w subpopulacji pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLCR \geq 30 do $<$ 50 ml/min).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych (rozdz. 6.3) przedstawiono wyniki przedłużonych obserwacji chorych po zakończeniu badań: Marks 2009 (badań NCT00224107 i NCT00224120; publikacja Marks 2009b²⁵) i Chapple 2011 (publikacja Osman 2015²⁶), podczas której wszyscy włączeni chorzy otrzymywali sylodosynę w dawce 8 mg/d.

Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej sylodosyny przedstawiono w rozdz. 7.

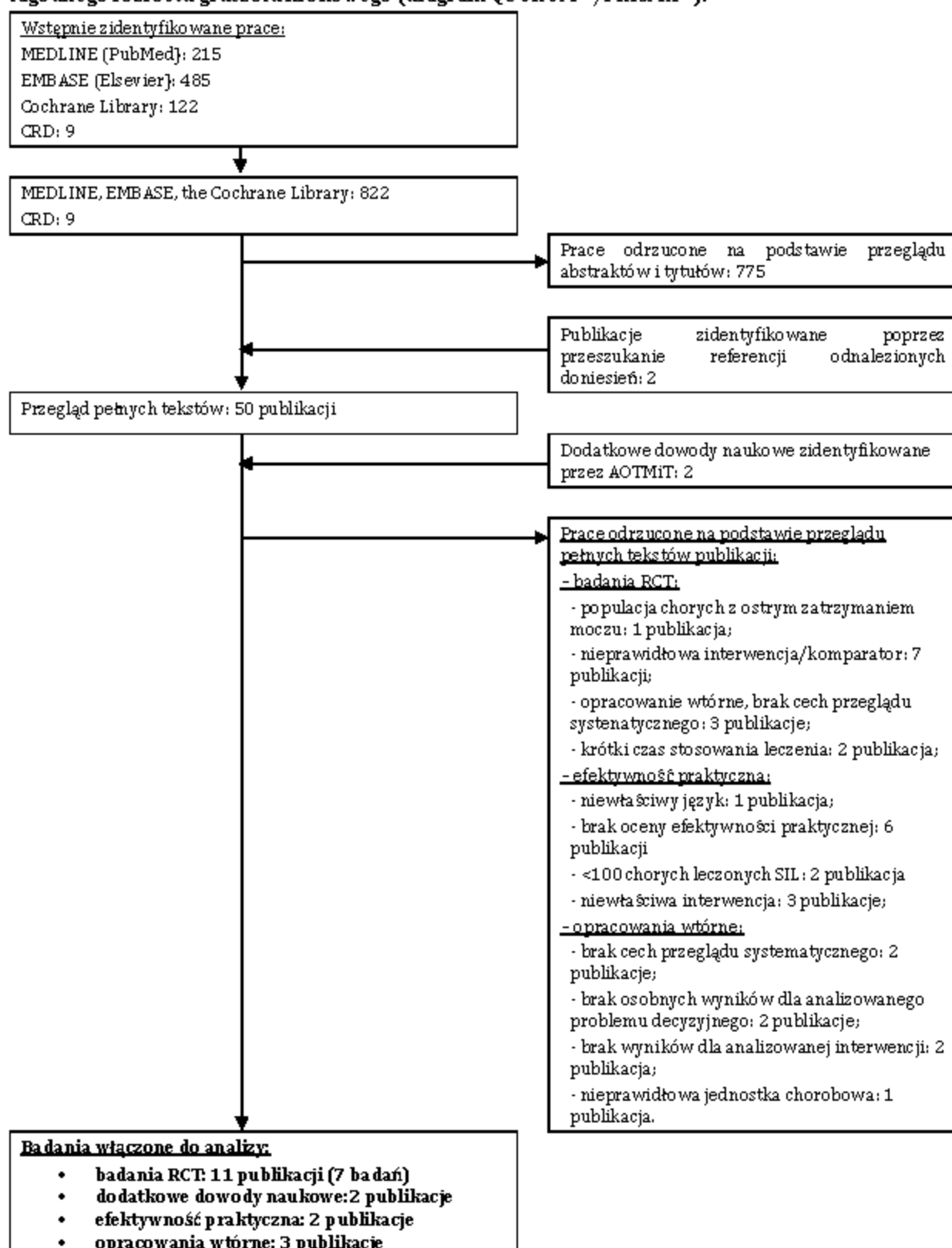
Dowody naukowe zidentyfikowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opisano w rozdz. 8.

Diagram wg QUOROM¹³/PRISMA¹⁴, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (w tym badań oceniających efektywność praktyczną i opracowań wtórnych), przedstawiono na rysunku poniżej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 14.5. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 14.6.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (diagram QUOROM¹³/PRISMA¹⁴).



- **dotkliwe dowody naukowe zidentyfikowane przez AOTMiT: 2 publikacje**

4.2.1 Metodyka badań randomizowanych

Badania włączone do części właściwej przeglądu systematycznego były randomizowanymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi. W publikacji Marks 2009²⁴ opisano łącznie 2 identycznie zaprojektowane badania randomizowane (badania NCT00224107 i NCT00224120).

Badania Chapple 2011,¹⁸ Marks 2009, Manohar 2017²³ i Ariwicaksono 2019²¹ zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, badania Pande 2014¹⁹ i Natarajan 2015²⁰ – metodą pojedynczo ślepej próby, podczas gdy badanie Manjunatha 2016²² zostało przeprowadzone bez zaślepienia.

Badanie Chapple 2011 przeprowadzono w 72 ośrodkach w 11 krajach w Europie, badania Pande 2014, Natarajan 2015, Manjunatha 2016 i Manohar 2017 – w 1 ośrodku w Indiach, badanie Ariwicaksono 2019 – w 1 ośrodku w Indonezji, natomiast badanie Marks 2009 – w ośrodkach w USA (brak informacji o liczbie ośrodków).

Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa (w badaniu Ariwicaksono 2019 tylko skuteczności) sylodosyny w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (szczegółowe zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w rozdz. 4.2.3): w badaniu Chapple 2011 – w porównaniu z tamsulosyną i placebo, w badaniach Pande 2014, Natarajan 2015 i Ariwicaksono 2019 – w porównaniu z tamsulosyną, w badaniu Marks 2009 – w porównaniu z placebo, natomiast w badaniach Manjunatha 2016 i Manohar 2017 – w porównaniu z tamsulosyną i alfuzosyną.

Do badań włączono łącznie 2 462 chorych, w tym 1 065 chorych randomizowanych do grup sylodosyny. Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w rozdz. 4.2.5.

W badaniach sylodosynę stosowano w dawce 8 mg/d, natomiast tamsulosynę – w dawce 0,4 mg/d.

Okres obserwacji chorych w badaniach wynosił 12 tygodni (randomizowana faza badań). W badaniu Chapple 2011 przed 12-tygodniową fazą randomizowaną badania dodatkowo przeprowadzono 14 dni okresu wmywania i 4 tygodnie nierandomizowanej fazy wstępnej badania (stosowanie placebo), w badaniu Ariwicaksono 2019 przeprowadzono tygodniowy okres wmywania, natomiast w badaniu Marks 2009 – 4 tygodnie nierandomizowanej fazy wstępnej badania (stosowanie placebo).

W badaniach analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu Chapple 2011 do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 14.7), natomiast do analizy bezpieczeństwa – wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu Pande 2014 do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną skuteczności, natomiast do

analizy bezpieczeństwa - wszystkich chorych randomizowanych. W badaniach Marks 2009 i Ariwicaksono 2019 do analizy skuteczności i bezpieczeństwa (tylko Marks 2009) włączono wszystkich chorych randomizowanych. W badaniu Manohar 2017 skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u 93 chorych w grupie sylodosyny, 89 chorych w grupie tamsulosyny i 87 chorych w grupie alfuzosyny (pozostali chorzy zostali utraceni z obserwacji lub wycofali się z powodu zdarzeń niepożądanych). W badaniu Natarajan 2015 nie podano informacji w jakiej populacji oceniano skuteczność i bezpieczeństwo.

W większości badań nie została sformułowana hipoteza kliniczna. Przedstawiono natomiast szczegółowy protokół i opisano metody statystyczne.

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

Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje
Chapple 2011	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	72 ośrodki w 11 krajach w Europie	955	12 tygodni*	chorzy w wieku ≥ 50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • SIL 8 mg/d, n=381 • TAM 0,4 mg/d, n=384 • PLA, n=190
Pande 2014	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby	1 ośrodek w Indiach	61†	12 tygodni	chorzy w wieku > 50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • SIL 8 mg/d, n=32** • TAM 0,4 mg/d, n=29**
Marks 2009	2 wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	ośrodki w USA	923	12 tygodni	chorzy w wieku ≥ 50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • SIL 8 mg/d, n=466 • PLA, n=457
Natarajan 2015	randomizowane, kontrolowane, badanie kliniczne, przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby	1 ośrodek w Indiach	57	12 tygodni	chorzy w wieku ≥ 50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • SIL 8 mg/d, n=28 • TAM 0,4 mg/d, n=29
Manjunatha 2016	randomizowane, kontrolowane, badanie kliniczne, przeprowadzone bez zaślepienia	1 ośrodek w Indiach	90	12 tygodni	chorzy w wieku > 45 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • SIL 8 mg/d, n=30 • TAM 0,4 mg/d, n=30 • ALF 10 mg/d, n=30

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje
Manohar 2017	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1 ośrodek w Indiach	306 †	12 tygodni	chorzy w wieku >50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • SIL 8 mg/d, n=103[^] • TAM 0,4 mg/d, n=103[^] • ALF 10 mg/d, n=103[^]
Ariwicaksono 2019	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1 ośrodek w Indonezji	50	12 tygodni***	chorzy w wieku >50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • SIL 8 mg/d: 25; • TAM 0,4 mg/d: 25

SIL - sylodosyna; TAM - tamsulosyna; PLA - placebo; ALF - alfuzosyna; * 14 dni okresu wymywania, 4 tygodnie nierandomizowanej fazy wstępnej badania (stosowanie placebo), 12 tygodni fazy randomizowanej badania; ** skuteczność oceniono u 26 chorych w grupie sylodosyny i 27 chorych w grupie tamsulosyny (odpowiednio 6 i 2 chorych zostało utraconych z obserwacji); ***1 tydzień okresu wymywania, 12 tygodni fazy randomizowanej badania; † 61 chorych randomizowanych, u 53 chorych oceniono skuteczność leczenia; ‡ 306 chorych randomizowanych, u 269 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo; ^ skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u 93 chorych w grupie sylodosyny, 89 chorych w grupie tamsulosyny i 87 chorych w grupie alfuzosyny (pozostali chorzy zostali utraceni z obserwacji lub wycofali się z powodu zdarzeń niepożądanych).

Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna	Uzasadnienie liczebności próby
Chapple 2011	tak	opisane	Recordati Ireland Ltd	tak*	H: <i>brak opisu</i>	tak
Pande 2014	tak	opisane	M/s Cipla Limited, Mumbai	tak**	H: <i>brak opisu</i>	tak
Marks 2009	tak	opisane	Watson Pharma, Inc.	tak***	H: <i>brak opisu</i>	tak
Natarajan 2015	tak	opisane	bd	bd	H: <i>non-inferiority</i>	nie
Manjunatha 2016	tak	opisane	brak	tak	H: <i>brak opisu</i>	tak
Manohar 2017	tak	opisane	bd	tak^	H: <i>brak opisu</i>	nie
Ariwicaksono 2019	tak	opisane	bd	tak	H: <i>brak opisu</i>	nie

* do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 14.7), natomiast do analizy bezpieczeństwa – wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; ** do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną skuteczności, natomiast do analizy bezpieczeństwa – w wszystkich chorych randomizowanych; *** do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono w wszystkich chorych randomizowanych; ^ skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u 93 chorych w grupie syłodosyny, 89 chorych w grupie tamsulosyny i 87 chorych w grupie alfuzosyny (pozostali chorzy zostali utraceni z obserwacji lub wycofali się z powodu zdarzeń niepożądanych).

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹¹ oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5 (szczegółowy opis metody - patrz aneks 14.2).

Badania włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badań Chapple 2011 i Manjunatha 2016 oceniono na 3 punkty, jakość badania Pande 2014 - na 2 punkty, jakość badania Natarajan 2015 - na 1 punkt, natomiast jakość badań Marks 2009 i Manohar 2017 - na 5 punktów, a badania Ariwicaksono 2019 - na 4 punkty. Krytyczna ocena badania Chapple 2011 wynikała z braku opisu metod zaślepienia oraz braku podania przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach. Krytyczna ocena badania Pande 2014 wynikała z przeprowadzenia badania metodą pojedynczo ślepej próby oraz z braku podania przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach. Krytyczna ocena badania Manjunatha 2016 wynikała z braku zaślepienia. Krytyczna ocena badania Natarajan 2015 wynikała z braku opisu metod randomizacji, braku zaślepienia pacjentów oraz braku opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Krytyczna ocena badania Ariwicaksono 2019 wynikała z braku opisu metod randomizacji.

Analiza badań włączonych do analizy w większości wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego. Wysokie ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenie zaślepienie badaczy i pacjentów dla badań Natarajan 2015 i Manjunatha 2016 oraz w domenie niekompletne dane zaadresowane dla badania Pande 2014.

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

Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

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

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Marks 2009	2‡	2	1	5	IIA
Natarajan 2015	1#	0##	0	1	IIA
Manjunatha 2016	2^	0	1	3	IIA
Manohar 2017	2^^	2	1	5	IIA
Ariwicaksono 2019	1#	2	1	4	IIA

* randomizacja centralna, blokowa, ze stratyfikacją; ** brak opisu metod zaślepienia; *** brak podania przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach; † randomizacja blokowa generowana komputerowo; †† badanie przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby; ‡ randomizacja blokowa, niestratyfikowana; ^ randomizacja przy pomocy tabeli; ^^ randomizacja blokowa z wykorzystaniem Microsoft Excel 2010; # brak opisu metod randomizacji; ## ocena wyników przez zaślepionego badacza.

Poniżej przedstawiono ocenę ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane.

Tab. 12. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane z adresem	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
Chapple 2011	niskie	niskie	niskie	nie znane	niskie	niskie	niskie
Pande 2014	niskie	niskie	nieznane*	nie znane	wysokie	niskie	niskie
Marks 2009	niskie	nie znane	niskie	nie znane	niskie	niskie	niskie
Natarajan 2015	niskie	nie znane	wysokie	nie znane	nie znane	niskie	niskie
Manjunatha 2016	niskie	nie znane	wysokie	nie znane	niskie	niskie	niskie
Manohar 2017	niskie	niskie	niskie	nie znane	niskie	niskie	niskie
Ariwicaksono 2019	niskie	nie znane	niskie	nie znane	niskie	niskie	niskie

* badanie przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby, tabletki nie były identyczne, jednak pacjenci nie zostali poinformowani o nazwie stosowanego leku..

Legenda:*

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niez zaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletność wyników
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami \leq 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $>$ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Seletywne raportowanie

* Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowanie czynników wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

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

Tab. 13. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.

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

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Marks 2009	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni w wieku ≥ 50 lat; • wynik kwestionariusza IPSS ≥ 13 pkt; • Q_{max} 4-15 ml/s i objętość moczu zależąca po mikcji < 250 ml. 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie α-adrenolityków i inhibitorów 5α-reduktazy*; • niedrożność dopęcherzowa z przyczyn innych niż BPH; • kamica pęcherza moczowego; • stan chorego wpływający na funkcje pęcherza moczowego (obecnie lub w przeszłości); • zabieg chirurgiczny z powodu BPH lub zwężenia szyi pęcherza moczowego; • aktywne zakażenie dróg moczowych lub nawracające zakażenie dróg moczowych w ciągu ostatnich 2 lat; • zapalenie gruczołu krokowego w ciągu ostatnich 3 mies.; • zatrzymanie moczu niezwiązane z BPH w ciągu ostatnich 3 mies.; • nawracające zapalenie gruczołu krokowego (> 3 razy w ciągu ostatniego roku); • rak prostaty; • PSA > 10 ng/ml; • inwazyjny rak pęcherza moczowego; • cewnikowanie pęcherza moczowego lub instrumentacja w ciągu ostatnich 30 dni; • znaczna hipotonia ortostatyczna (obecnie lub w przeszłości).
Natarajan 2015	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni w wieku > 50 lat z uciążliwymi objawami ze strony dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; • wynik kwestionariusza IPSS > 7 pkt. 	<ul style="list-style-type: none"> • objawy ze strony dróg moczowych bez łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; • ostre zatrzymanie moczu w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • podwyższony poziom antygenu sw oistego dla prostaty (PSA) na początku badania; • poważne współwystępujące zaburzenia ważnych narządów; • stosowanie leków o działaniu antycholinergicznym, androgennym lub estrogenym, innych antagonistów α-adrenergicznych lub leków moczopędnych; • przebyty zabieg chirurgiczny prostaty lub cewki moczowej; • uzależnienie od leków.
Manjunatha	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni w wieku ≥ 45 lat z 	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka niewydolność wątroby lub nerek,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
2016	<p>objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik kwestionariusza IPSS ≥ 8 pkt; Q_{max} 4-15 ml/s i z objętością wydalane go moczu >100 ml. 	<p>zakażenia dróg moczowych, zwężenie cewki moczowej, pęcherz neurogenny, antygen specyficzny dla prostaty ≥ 5 ng/ml, operacja cewki moczowej lub gruczołu krokowego w wywiadzie;</p> <ul style="list-style-type: none"> niedociśnienie lub ciężkie nieleczone nadciśnienie, historia nie drożności przełyku lub jelit, historia wielokrotnego nadużywania leków, istotne problemy psychiczne, ciężka choroba lub nowotwór złośliwy, zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QTc (np. hipokaliemia, jednoczesne stosowanie leków przeciwarytmicznych klasy Ia i III, leki przeciwpsychotyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne itp.), jednoczesne stosowanie inhibitorów 5α-reduktazy i silnego inhibitora cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), prawdopodobieństwo konieczności cewnikowania w ciągu 3 miesięcy.
Manohar 2017	<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥ 50 lat z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu BPH, z nieznacznymi lub umiarkowanymi nasilonymi dolegliwościami wg IPSS; Q_{max} <15 ml/s; wielkość prostaty 25-50 m³; objętość moczu zalegająca po mikcji <100 ml. 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie blokerów receptorów alfa1-adrenergicznych w ciągu ostatnich 2 tygodni, stosowanie inhibitorów 5-alfa reduktazy w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub fitoterapia; aktywne zakażenie dróg moczowych, nie drożność ujścia pęcherza z powodu jakiegokolwiek innej przyczyny niż zwężenie cewki moczowej, zwężenie szyi pęcherza moczowego lub zdiagnozowany kamień pęcherzowy, uchytek cewki moczowej lub pęcherza, pęcherz neurogenny, rak prostaty lub pęcherza, znacząca hipotonia ortostatyczna, przebyta prostatektomia, zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl).
Ariwic aksono 2019	<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥ 50 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu BPH, wynik kwestionariusza IPSS ≥ 8 pkt, Q_{max} =4-15 ml/s, 	<ul style="list-style-type: none"> rak prostaty, brak zgody na leczenie SIL lub TAM,

LUTS – objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*); IPSS – *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 14.7); BOO – przeszkoła podpęcherzowa (ang. *bladder outlet obstruction*); Q_{max} – maksymalny przepływ cewkowy; BPH – łagodny rozrost gruczołu

krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia); PSA – swoisty antygen sterczowy (ang. *prostatic specific antigen*); * stosowanie diuretyków, leków przeciwskurczowych i antycholinergicznym było dozwolone jedynie w przypadku przyjmowania stałych dawek w czasie badania.

4.2.4 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.

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

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Natarajan 2015	<ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS 	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia; jakość życia pod kątem funkcji seksualnych; odpowiedź na leczenie; zmiana wielkości prostaty; zmiana przepływu moczu.
Manjunatha 2016	<ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS 	<ul style="list-style-type: none"> maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); indywidualna subiektywna ocena objawów IPSS; jakość życia; zdarzenia niepożądane.
Manohar 2017	<ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS; jakość życia; maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); objętość moczu zalegająca po mikcji. 	<ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane.
Ariwicaksono 2019*	-	<ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS; maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max});

IPSS - *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 14.7); *w badaniu Ariwicaksono 2019 nie określono który z ocenianych punktów końcowych jest pierwszorzędowy;

4.2.5 Charakterystyka populacji

Populację chorych we włączonych do analizy badaniach stanowili mężczyźni powyżej 50 lat (w badaniu Manjunatha 2016 od 45 lat) z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Do badań Chapple 2011 i Marks 2009 włączono chorych z wynikiem kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* ≥ 13 pkt, do badań Pande 2014 i Natarajan 2015 $\rightarrow 7$ pkt, do badań Manjunatha 2016 i Ariwicaksono 2019- ≥ 8 pkt, natomiast do badania Manohar 2017 chorych z nieznacznymi lub umiarkowanie nasilonymi dolegliwościami wg IPSS (opis kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* w aneksie 14.7).

Charakterystykę populacji przedstawiono w zakresie porównania sylodosyny z tamsulosyną lub placebo. Nie przedstawiono danych dla ramienia alfuzosyny w badaniach Manjunatha 2016 i Manohar 2017.

Średni wiek chorych w badaniach (poza badaniem Ariwicaksono 2019) wynosił od 59 do 66 lat (odpowiednio w badaniach Manohar 2017 i Chapple 2011), a mediana wieku

chorych w badaniu Ariwicaksono 2019 wynosiła 61-63 lata. W badaniach Chapple 2011, Pande 2014 i Marks 2009 chorzy do 64 r.ż. stanowili 41-55%, chorzy w wieku 65-74 - 33-46%, natomiast chorzy w wieku od 75 lat - 12-13%. W badaniach Natarajan 2015, Manjunatha 2016, Manohar 2017 i Ariwicaksono 2019 nie podano informacji o odsetkach chorych w poszczególnych grupach wiekowych.

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

W badaniu Pande 2014 średni czas trwania objawów choroby wynosił 11 miesięcy, natomiast w badaniu Natarajan 2015 - 9-10 miesięcy. W publikacjach z pozostałych badań nie podano informacji o czasie trwania objawów choroby.

Średnia masa ciała chorych w badaniu Natarajan 2015 wynosiła 60 kg, w badaniu Manjunatha 2016 - 64 kg, w badaniu Pande 2014 - 66 kg, natomiast w badaniu Marks 2009 - 89 kg. W badaniu Chapple 2011 wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) wynosił <25 kg/m² u 25,0% chorych, 25-29 kg/m² - u 59,7% chorych, natomiast ≥30 kg/m² - u 15,2% chorych. W badaniu Manjunatha 2016 średnie BMI wynosiło 23 kg/m². W badaniu Ariwicaksono 2019 nie podano informacji dotyczących masy ciała i wskaźnika masy ciała.

Średni wynik kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* w badaniu Manohar 2017 wynosił 15 pkt, w badaniach Manjunatha 2016 i Chapple 2011 - 19 pkt, natomiast w badaniu Marks 2009 - 21 pkt. W badaniu Ariwicaksono 2019 wynik kwestionariusza IPSS przedstawiono w postaci median (17 w grupie SIL i 15 w grupie TAM). W publikacji z badań Pande 2014 i Natarajan 2015 nie podano informacji o średnim wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* na początku badania.

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

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

Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych.

Badanie	Liczba chorych, N	Wiek, lata, średnia (SD)/mediana	Wiek, lata, zakres	Wiek 50-64 lata, n (%)	Wiek 65-74 lata, n (%)	Wiek ≥75 lat, n (%)	Rasa biała, n (%)	Czas trwania objawów choroby, mies., średnia (SD)	Czas trwania objawów choroby, mies., zakres
Chapple 2011									
SIL	381	65,8 (7,70)	50-87	158 (41,5)	168 (44,1)	55 (14,4)	381 (100)	bd	bd
TAM	384	65,9 (7,41)	50-85	157 (40,9)	183 (47,7)	44 (11,5)	384 (100)	bd	bd
PLA	190	66,0 (7,37)	50-81	75 (39,5)	93 (48,9)	22 (11,6)	190 (100)	bd	bd
Pande 2014									
SIL	26	61,4 (7,88)	50-78	bd	bd	bd	bd	10,9 (6,85)	3-29
TAM	27	62,6 (7,55)	50-79	bd	bd	bd	bd	11,3 (9,96)	3-48
Marks 2009									
SIL	466	64,6 (8,1)	50,2-86,1	259 (55,6)	147 (31,5)	60 (12,9)	425 (91,2)	bd	bd
PLA	457	64,7 (8,1)	44,9*-86,8	249 (54,5)	153 (33,5)	55 (12,0)	399 (87,3)	bd	bd
Natarajan 2015									
SIL	28	61-62	bd	bd	bd	bd	bd	9-10	bd
TAM	29		bd	bd	bd	bd	bd		bd
Manjunatha 2016									
SIL	30	64,0 (11,14)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie	Liczba chorych, N	Wiek, lata, średnia (SD)/mediana	Wiek, lata, zakres	Wiek 50-64 lata, n (%)	Wiek 65-74 lata, n (%)	Wiek ≥75 lat, n (%)	Rasa biała, n (%)	Czas trwania objawów choroby, mies., średnia (SD)	Czas trwania objawów choroby, mies., zakres
TAM	30	63,6 (9,05)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Manohar 2017									
SIL	93	59,1 (8,79)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	89	58,5 (6,16)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ariwicakson o 2019									
SIL	25	53	53-72	bd	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	25	61	53-73	bd	bd	bd	bd	bd	bd

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

Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych – cd.

Badanie	Liczba chorych, N	Masa ciała, kg, średnia (SD)	Wynik kwestionariusza IPSS, pkt, średnia (SD)/mediana (min-max)	Wynik podskali IPSS dotyczącej przechowywania moczu, pkt, średnia (SD)	Wynik podskali IPSS dotyczącej oddawania moczu, pkt, średnia (SD)	Maksymalny przepływ cewkowy Q _{max} , ml/s, średnia (SD)/mediana (min-max)	Jakość życia (8. pytanie kwestionariusza IPSS), pkt, średnia (SD)
Chapple 2011							
SIL	381	bd	19,1 (4,23)	7,9 (2,49)	11,3 (3,13)	10,78 (2,726)	3,9 (1,01)
TAM	384	bd	18,9 (4,37)	7,9 (2,51)	11,0 (3,27)	10,27 (2,726)	3,9 (1,09)
PLA	190	bd	19,3 (4,33)	8,0 (2,64)	11,3 (3,22)	10,32 (2,816)	4,0 (1,00)
Pande 2014							
SIL	26	64,2 (8,81)	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	27	67,0 (7,08)	bd	bd	bd	bd	bd
Marks 2009							
SIL	466	89,7 (16,2)	21,3 (5,1)	12,0 (3,6)	9,3 (2,6)	8,7 (2,6)	bd
PLA	457	89,1 (14,7)	21,3 (4,9)	12,0 (3,5)	9,3 (2,5)	8,9 (2,8)	bd
Natarajan 2015							
SIL	28	60	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	29		bd	bd	bd	bd	bd
Manjunatha 2016							
SIL	30	63,7 (10,80)	15,9 (6,03)	bd	bd	10,03 (3,35)	4,70 (1,02)

Badanie	Liczba chorych, N	Masa ciała, kg, średnia (SD)	Wynik kwestionariusza IPSS, pkt, średnia (SD)/mediana (min-max)	Wynik podskali IPSS dotyczącej przechowywania moczu, pkt, średnia (SD)	Wynik podskali IPSS dotyczącej oddawania moczu, pkt, średnia (SD)	Maksymalny przepływ cewkowy Q_{max} , ml/s, średnia (SD)/mediana (min-max)	Jakość życia (8. pytanie kwestionariusza IPSS), pkt, średnia (SD)
TAM	30	65,3 (12,2)	21,6 (7,63)	bd	bd	9,58 (3,62)	4,63 (0,85)
Manohar 2017							
SIL	93	bd	14,3 (5,33)	bd	bd	12,13 (2,62)	2,47 (0,82)
TAM	89	bd	16,3 (6,07)	bd	bd	11,75 (2,64)	2,40 (0,86)
Ariwicakson o 2019							
SIL	25	bd	17 (8-26)	bd	bd	10,9 (1,9-19,8)	bd
TAM	25	bd	15 (9-29)	bd	bd	10,1 (4,1-13,4)	bd

SIL - sylodosyna; TAM - tamsulosyna; PLA - placebo; IPSS - *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 14.7); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badań

Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badań przedstawiono w poniższej tabeli. Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badań, przedstawiono w zakresie porównania sylodosyny z tamsulosyną lub placebo. Nie przedstawiono danych dla ramienia alfuzosyny w badaniach Manjunatha 2016 i Manohar 2017.

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

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

W badaniach Manjunatha 2016 i Ariwicaksono 2019 wszyscy chorzy ukończyli badanie.

W badaniu Natarajan 2015 nie podano informacji o chorych, którzy ukończyli badanie.

Tab. 17. Chorzy, którzy nie ukończyli badań, n (%).

Badanie, grupa	Populacja ITT, N	Chorzy, którzy ukończyli badanie, n (%)	Przerwane badania, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Powody przerwania badania				
						Odstępstwa od protokołu, n (%)	Dobrowolna rezygnacja, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Inne, n (%)	
Chapple 2011			*							
SIL	381	356 (93,4)	25 (6,6)	bd	8 (2,1)	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	384	364 (94,8)	20 (5,2)	bd	4 (1,0)	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	190	172 (90,5)	18 (9,5)	bd	3 (1,6)	bd	bd	bd	bd	bd
Pande 2014			**							
SIL	32	26 (81,3)	6 (18,7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	29	27 (93,1)	2 (6,9)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Marks 2009										
SIL	466	413 (88,6)	53 (11,4)	6 (1,3)	30 (6,4)	3 (0,6)	6 (1,3)	6 (1,3)	6 (1,3)	6 (1,3)
PLA	457	419 (91,7)	38 (8,3)	3 (0,7)	10 (2,2)	3 (0,7)	14 (3,1)	2 (0,4)	6 (1,3)	6 (1,3)
Manjunatha 2016										
SIL	30	30	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TAM	30	30	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Manohar 2017										

Badanie, grupa	Populacja ITT, N	Chorzy, którzy ukończyli badanie, n (%)	Przerwane badania, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Powody przerwania badania				
						Odstępstwa od protokołu, n (%)	Dobrowolna rezygnacja, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Inne, n (%)	
SIL	103	93 (90,3)	10 (9,7)	5 (4,9)	5 (4,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
TAM	103	89 (86,4)	14 (13,6)	6 (5,8)	8 (7,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Ariwicakson o 2019										
SIL	25	25	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
TAM	25	25	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

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

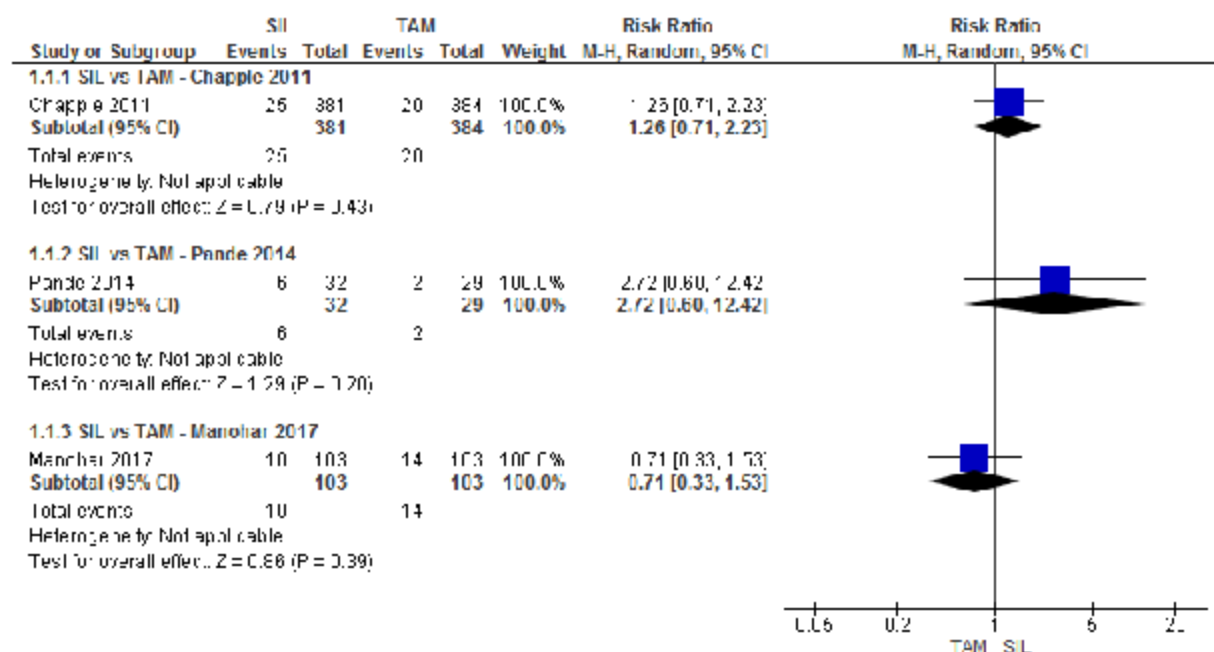
W badaniach Chapple 2011, Pande 2014 i Manohar 2017 obserwowano porównywalne częstości przerywania badania w grupach sylodosyny i tamsulosyny (odpowiednio: RR=1,26 [95%CI: 0,71; 2,23], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns; NNT_{12 tyg}=na, RR=2,72 [95%CI: 0,60; 12,42], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,05; 0,28], p=ns; NNT_{12 tyg}=na oraz RR=0,71 [95%CI: 0,33; 1,53], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,13; 0,05], p=ns; NNT_{12 tyg}=na).

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

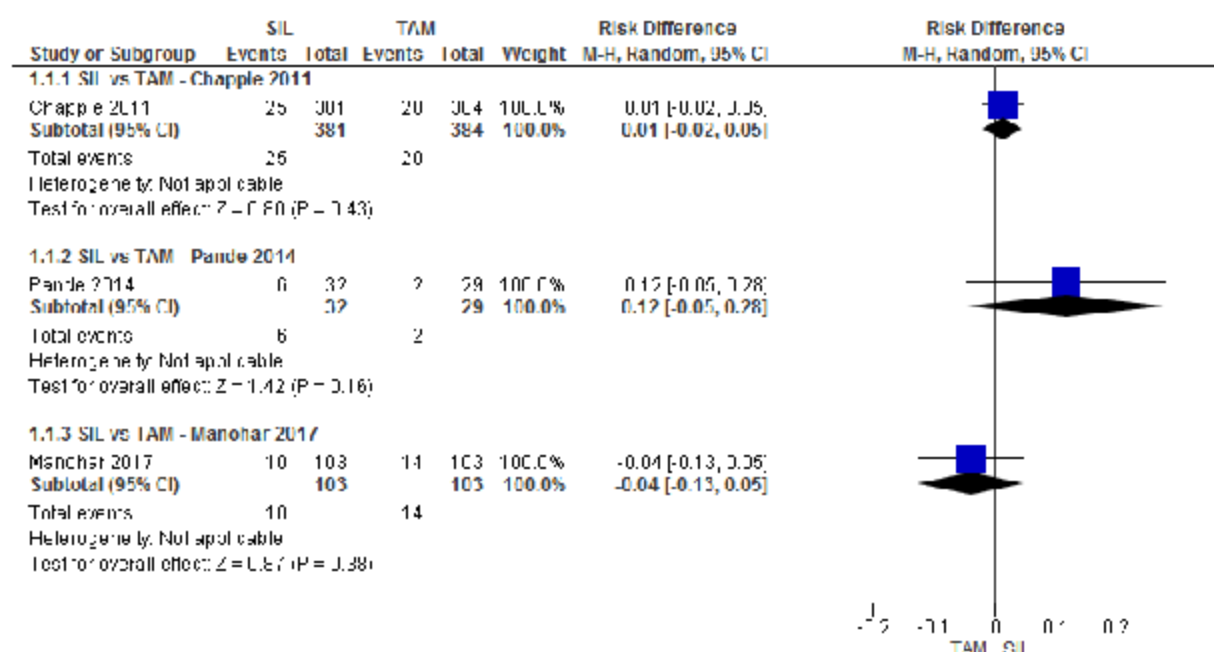
Tab. 18. Chorzy, którzy przzerw ali badania.

Badanie	N _i /N _x	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy, którzy przzerw ali badanie - SIL vs TAM						
Chapple 2011	381/384	1,26 [0,71; 2,23]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
Pande 2014	32/29	2,72 [0,60; 12,42]	ns	0,12 [-0,05; 0,28]	ns	na
Manohar 2017	103/103	0,71 [0,33; 1,53]	ns	-0,04 [-0,13; 0,05]	ns	na
Chorzy, którzy przzerw ali badanie - SIL vs PLA						
Chapple 2011	381/190	0,69 [0,39; 1,24]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
Marks 2009	466/457	1,37 [0,92; 2,03]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na

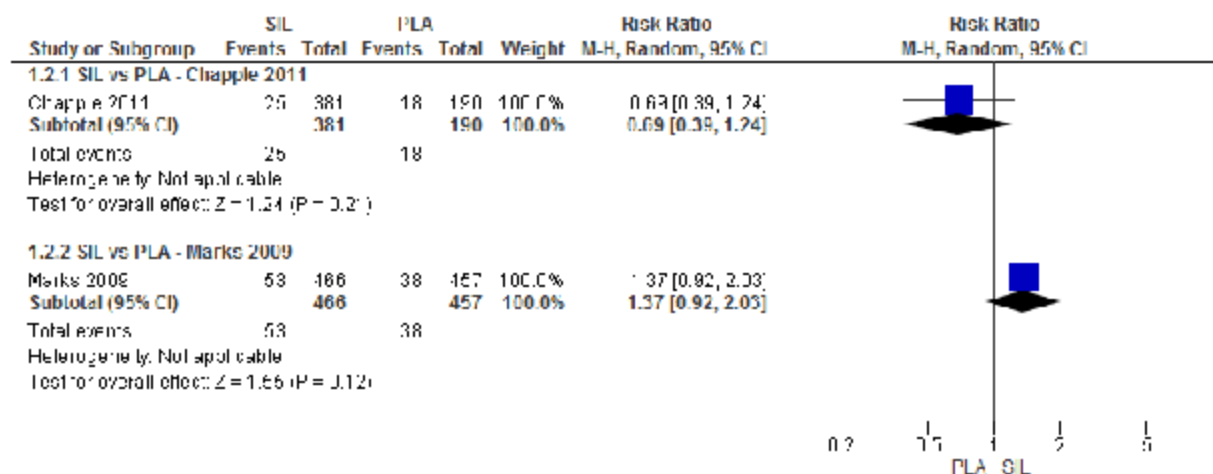
Ryc. 2. Chorzy, którzy przerywali badania SIL vs TAM (RR).



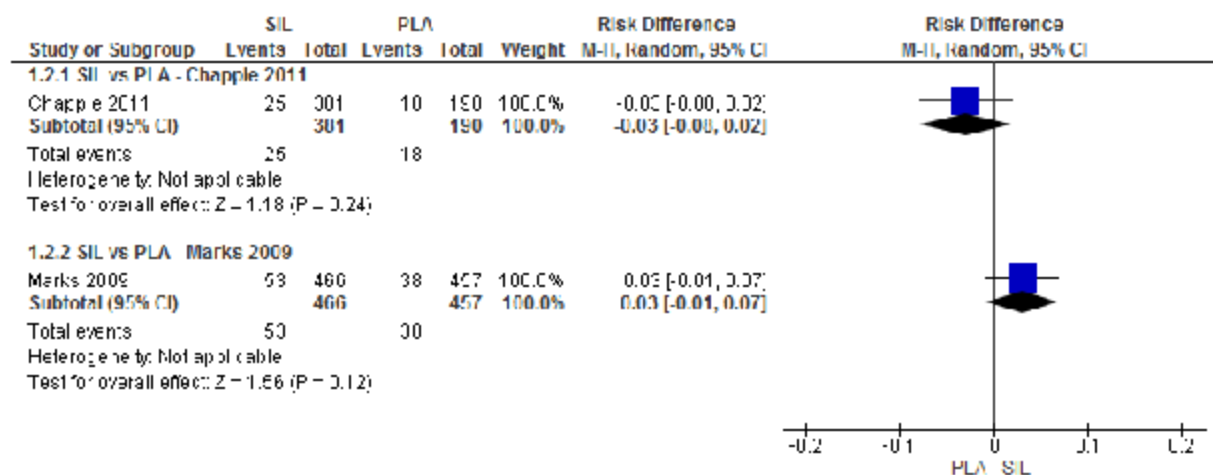
Ryc. 3. Chorzy, którzy przerywali badania SIL vs TAM (RD).



Ryc. 4. Chorzy, którzy prz erw ali badania SIL vs PLA (RR).



Ryc. 5. Chorzy, którzy prz erw ali badania SIL vs PLA (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania silodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Tab. 19. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data o statniego przeszukania: 03.06.2020 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT00793819	A Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Silodosin 8 mg Daily for the Treatment of Nocturia in Men With Benign Prostatic Hyperplasia	Przedstawione wyniki badania
NCT04107896	Efficacy of Silodosin in the Treatment of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)	Brak wyników badania
NCT00359905	Evaluation of the Efficacy and Safety of Silodosin vs. Tamsulosin and Placebo in the Treatment of the Signs and Symptoms of BPH. Multicentre, Randomised, Double-Blind, Controlled Trial With an Optional Long-Term, Open-Label Extension Phase	Badanie Chapple 2011 włączone do przeglądu.
NCT00224120	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Evaluation of the Efficacy and Safety of a New Drug in the Treatment of the Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia	Badanie Marks 2009 włączone do przeglądu.
NCT00224107	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Evaluation of the Efficacy and Safety of a New Drug in the Treatment of the Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia	
Badania wykluczone z przeglądu		
NCT01259531	A 12-week, Open Label, Multi-center Study to Investigate the Efficacy and Safety of a α 1A Adrenoceptor Selective Antagonist Silodosin on Urinary Disturbance Associated With Benign Prostatic Hyperplasia	Niewłaściwa interwencja
NCT02106182	A Multi-center, Prospective, Open-label, Single-arm, 12-weeks, Phase IV Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Silodosin on Nocturia for Patients With Benign Prostatic Hyperplasia	Badanie jednoramienne
NCT01260129	Safety and Efficacy of 8mg Once-daily Versus 4mg Twice-daily Silodosin With Lower Urinary Tract	Niewłaściwy komparator

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
	Symptoms Suggestive of BPH ; 12-week, Double-blind, Randomized, Comparison, Multi-center Study	
NCT02431754	A Post-Marketing Clinical Study of LY450190 (Combined With Alpha1 Blocker Treatment)	Niewłaściwa interwencja
NCT01390870	Establishing Predictors of Enlarged Prostate Treatment Adherence: Linking Symptom Improvement to Adherence	Badanie obserwacyjne
NCT01435954	Clinical Progression and Costs in Benign Prostatic Hyperplasia Patients Treated With Early Versus Delayed Combination Therapy	Badanie obserwacyjne
NCT01222650	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Study of KSO-0400 in BPH Patients With LUTS	Brak informacji o dawce SIL, brak wyników badania

Tab. 20. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu – data o statniemu przeszukaniu: 03.06.2020 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2005-005665-11	Evaluation Of The Efficacy And Safety Of Silodosin Vs. Tamsulosin And Placebo In The Treatment Of The Signs And Symptoms Of Benign Prostatic Hyperplasia. Multicentre, Randomised, Double-Blind, Controlled Trial With An Optional Long-Term Open-Label Extension Phase	Badanie Chapple 2011 włączone do przeglądu.
Badania wykluczone z przeglądu		
2015-002277-38	Urodynamic evaluation by pressure flow urodynamic study of the new α 1A-adrenoceptor antagonist silodosin 8 mg qd in patients with benign prostatic obstruction. Explorative, single-arm, phase IV clinical study.	Badanie jednoramienne
2013-003328-35	Efficacité de la Silodosine dans la Thérapie Médicale Expulsive des Calculs urétéraux pelviens de 4 à 10 mm. Etude randomisée.	Niewłaściwa populacja

4.3.1 NCT00793819

Badanie NCT00793819 było wielośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznym fazy II przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Celem badania była ocena

stosowania sylodosyny w dawce 8 mg/d w porównaniu z placebo w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i nykturią.

Do badania włączono chorych ≥ 50 lat z objawami BPH i nykturią zdefiniowaną jako ≥ 2 opróżnienia w ciągu nocy. Kryteria wykluczenia obejmowały: stany medyczne, które zakłóciłyby ocenę skuteczności i w których stosowanie alfa-blokerów byłoby niebezpieczne, stosowanie leków towarzyszących, które mogłyby zakłócić ocenę skuteczności i które byłyby niebezpieczne.

Sylodosynę w badaniu stosowano w dawce 8 mg/d. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni.

Tab. 21. Charakterystyka badania NCT00793819.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje
NCT00793819	wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	27 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	209 chorych	12 tygodni	chorzy ≥ 50 lat z objawami BPH i nykturią zdefiniowaną jako ≥ 2 opróżnienia w ciągu nocy	<ul style="list-style-type: none"> • SIL 8 mg: 111 • Placebo: 98

Tab. 22. Charakterystyka badania NCT00793819.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna	Uzasadnienie liczebności próby
NCT00793819	bd	bd	<i>Watson Pharmaceuticals</i>	tak	bd	bd

bd - brak danych

Leczenie syldosyną rozpięczęto 111 chorych (97 ukończyło), podczas gdy leczenie placebo - 98 chorych (89 ukończyło). Przyczyny nieukończenia badania obejmowały: zdarzenia niepożądane (8 chorych w grupie SIL i 4 chorych w grupie PLA), brak skuteczności (1 chory w grupie SIL i 1 chory w grupie PLA), decyzję pacjenta (4 chorych w grupie SIL i 3 chorych w grupie PLA) oraz utratę z obserwacji (1 chory w grupie SIL i 1 chory w grupie PLA).

Średni wiek chorych wynosił 64,4 roku (SD: 8,44).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła zmiana epizodów nokturii.

Poniżej przedstawiono wyniki badania pod kątem oceny bezpieczeństwa.

Tab. 23. Wyniki bezpieczeństwa SIL vs PLA - badanie NCT00793819.

Zdarzenie niepożądane	Syldosyna, N=111, n (%)	Placebo, N=98, n (%)
Poważne ZN łącznie	1 (<1)	1 (1)
Zapalenie tkanki łączej	1 (<1)	0 (0)
Wielokrotne złamania kości	0 (0)	1 (1)
Inne niż poważne ZN łącznie	39 (35)	21 (21)
Biegunka	3 (3)	4 (4)
Zmęczenie	4 (4)	1 (1)
Infekcja układu moczowego	0 (0)	3 (3)
Infekcja górnych dróg oddechowych	2 (2)	2 (2)
Ból pleców	4 (4)	3 (3)
Ból mięśniowo-szkieletowy	2 (2)	2 (2)
Ból głowy	5 (5)	1 (1)
Zawroty głowy	4 (4)	3 (3)
Bezsenność	2 (2)	5 (5)
Wytrysk wsteczny	24 (22)	0 (0)
Przekrwienie błony śluzowej nosa	3 (3)	0 (0)
Kaszel	0 (0)	2 (2)
Nadciśnienie	0 (0)	2 (2)

5 Analiza skuteczności

5.1 Syლოსyna vs tamsulosyna

Analizę skuteczności stosowania syლოსyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny oceniano na podstawie wyników 5 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011, Pande 2014, Natarajan 2015, Manjunatha 2016, Manohar 2017 i Ariwicaksono 2019). Ocenę skuteczności przedstawiono w zakresie porównania syłosyny z tamsulosyną. Nie przedstawiono danych dla porównania z alfuzosyną w badaniach Manjunatha 2016 i Manohar 2017.

Skuteczność w badaniach oceniano po 12 tygodniach leczenia.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*;
- odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score*;
- zmiana wyniku podskali *International Prostate Symptom Score* dotyczącej 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.

Wyniki z badań klinicznych zebrano w poniższych tabelach.

W badaniach analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu Chapple 2011 do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 14.7), natomiast w badaniu Pande 2014 – chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną skuteczności. W badaniu Manohar 2017 skuteczność oceniano u 93/103 chorych w grupie syłosyny, 89/103 chorych w grupie tamsulosyny i 87/103 chorych w grupie alfuzosyny (pozostali chorzy zostali utraceni z obserwacji lub wycofali się z powodu

zdarzeń niepożądanych). W badaniu Natarajan 2015 nie podano informacji w jakiej populacji oceniano skuteczność.

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

Dla parametrów NNT podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Tab. 24. Analiza skuteczności: SIL vs TAM.

Badanie, grupa	Liczba noś popuła cji, N	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w populacji ITT, pkt, średnia (SD)	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w populacji <i>Per Protocol</i> , pkt, średnia (SD)	Odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS, n (%)	Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej przechowywania moczu (pyt. 2, 4, 7), pkt, średnia (SD)	Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej oddawania moczu (pyt. 1, 3, 5, 6), pkt, średnia (SD)	Zmiana częstości oddawania moczu (pyt. 7) w subpopulacji chorych z nykturią na początku badania, pkt, średnia (SD)
Chapple 2011		Różnica: -0,3 [95%CI: -1,0; 0,4]	Różnica: -0,4 [95%CI: -1,1; 0,4]	**	p=ns	p=ns	p=0,314
SIL	371	-7,0 (bd)	-7,0 (bd)	248 (66,8)	-2,5 (bd)	-4,5 (bd)	-0,9 (bd)
TAM	376	-6,7 (bd)	-6,7 (bd)	246 (65,4)	-2,4 (bd)	-4,2 (bd)	-0,8 (bd)
Pande 2014		*		***			
SIL	26	-11,7 (4,32)	bd	15 (57,7)	bd	bd	bd
TAM	27	-11,0 (4,85)	bd	15 (55,6)	bd	bd	bd
Natarajan 2015							
SIL	28	-8,3 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	29	-6,8 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd
Manjunatha 2016							
SIL	30	-13,1 (5,65)	bd	bd	bd	bd	-1,73 (1,36)
TAM	30	-15,6 (7,75)	bd	bd	bd	bd	-1,57 (1,07)

Badanie, grupa	Liczba ność popula cji, N	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w populacji ITT, pkt, średnia (SD)	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w populacji <i>Per Protocol</i> , pkt, średnia (SD)	Odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS, n (%)	Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej przechowywania moczu (pyt. 2, 4, 7), pkt, średnia (SD)	Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej oddawania moczu (pyt. 1, 3, 5, 6), pkt, średnia (SD)	Zmiana częstości oddawania moczu (pyt. 7) w subpopulacji chorych z nykturią na początku badania, pkt, średnia (SD)
Manohar 2017		*					
SIL	93	-6,30 (6,59)	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	89	-5,24 (7,89)	bd	bd	bd	bd	bd
Ariwicaksono 2019		wynik w 12 tyg.^, mediana (min- max)					
SIL	25	10 (7-15)	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	25	9 (7-15)	bd	bd	bd	bd	bd

SIL - sylodosyna; TAM - tamsulosyna; IPSS - *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 14.7); ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); ^w badaniu Ariwicaksono 2019 nie przedstawiono zmiany wyniku kwestionariusza IPSS, a jedynie odpowiednie wyniki na początku badania i po 12 tygodniach leczenia; w porównaniu do innych badań wyniki przedstawiono w postaci median z zakresami min-max; *wyniki obliczone na podstawie podanych wartości początkowych i końcowych; ** odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS zdefiniowano jako poprawa wyniku kwestionariusza IPSS o co najmniej 25%; *** odsetki chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* <8 pkt).

Tab. 25. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w pyt. 1, pkt, średnia (SD)	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w pyt. 2, pkt, średnia (SD)	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w pyt. 3, pkt, średnia (SD)	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w pyt. 4, pkt, średnia (SD)	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w pyt. 5, pkt, średnia (SD)	Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS w pyt. 6, pkt, średnia (SD)
Manjunatha 2016							
SIL	30	-0,97 (1,83)	-1,83 (2,12)	-2,13 (2,15)	-2,17 (2,14)	-3,03 (2,09)	-1,23 (1,72)
TAM	30	-1,47 (2,36)	-2,4 (2,13)	-2,87 (2,4)	-1,9 (2,12)	-3,8 (1,71)	-1,67 (2,2)

SIL – sylodosyna; TAM – tamsulosyna; IPSS – *International Prostate Symptom Score* (opis kwestionariusza w aneksie 14.7).

Tab. 26. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – cd2.

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}), ml/s, średnia (SD)	Odpowiedź na leczenie na podstawie Q_{max} , n (%)	Zmiana wielkości prostaty, ml, średnia (SD)	Zmiana objętości moczu zalegającej po mikcji, ml, średnia (SD)	Objętość wydalanego moczu, ml, średnia (SD)	Zmiana oceny jakości życia, średnia (SD)	Pozytywna ocena jakości życia na koniec badania, n (%)	Neutralna ocena jakości życia na koniec badania, n (%)	Negatywna ocena jakości życia na koniec badania, n (%)
Chapple 2011		p=ns	*	**	**			†	††	‡
SIL	371	3,77 (bd)	173 (46,6)	bd	bd	bd	bd	163 (44,0)	82 (22,1)	126 (34,0)
TAM	376	3,53 (bd)	175 (46,5)	bd	bd	bd	bd	168 (44,7)	99 (26,3)	109 (29,0)
Pande 2014										
SIL	26	bd	bd	-3,6 (27,65)	30,4 (110,72)	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	27	bd	bd	1,0 (18,24)	-11,5 (99,2)	bd	bd	bd	bd	bd
Natarajan 2015										
SIL	28	bd	bd	bd	bd	bd	-1,7 (bd)	bd	bd	bd
TAM	29	bd	bd	bd	bd	bd	-1,4 (bd)	bd	bd	bd
Manjunatha 2016										
SIL	30	1,33 (3,0)	bd	bd	bd	bd	-4,13 (1,25)	bd	bd	bd

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Q _{max}), ml/s, średnia (SD)	Odpowiedź na leczenie na podstawie Q _{max} , n (%)	Zmiana wielkości prostaty, ml, średnia (SD)	Zmiana objętości moczu zalegającej po mikcji, ml, średnia (SD)	Objętość wydalanego moczu, ml, średnia (SD)	Zmiana oceny jakości życia, średnia (SD)	Pozytywna ocena jakości życia na koniec badania, n (%)	Neutralna ocena jakości życia na koniec badania, n (%)	Negatywna ocena jakości życia na koniec badania, n (%)
TAM	30	2,97 (3,0)	bd	bd	bd	bd	-3,6 (1,59)	bd	bd	bd
Manohar 2017		**			**	**	**			
SIL	93	4,02 (5,46)	bd	bd	-27,89 (33,06)	-0,64 (54,22)	-1,27 (1,03)	bd	bd	bd
TAM	89	2,58 (3,42)	bd	bd	-20,32 (30,90)	-1,13 (53,04)	-0,37 (1,01)	bd	bd	bd
Ariwicakson o 2019		wynik w 12 tyg. [^] , mediana (min-max)								
SIL	25	11,9 (8-13,8)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	25	12,1 (7,6-13,7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

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

Tab. 27. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – parametry uroflowmetryczne na początku badania w badaniu Pande 2014.

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

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

Tab. 28. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – parametry uroflowmetryczne na koniec badania w badaniu Pande 2014.

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

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

Tab. 29. Analiza skuteczności: SIL vs TAM – zmiana oceny funkcji seksualnych w badaniu Pande 2014.

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

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

5.1.1 Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS

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

W badaniu Natarajan 2015 zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej wynosiła -8,3 w grupie sylodosyny i -6,8 w grupie placebo (brak podanych zakresów zmienności).

Metaanaliza wyników badań Chapple 2011, Pande 2014, Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała, że zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=-0,08 pkt [95%CI: -0,71; 1,16], p=ns).

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

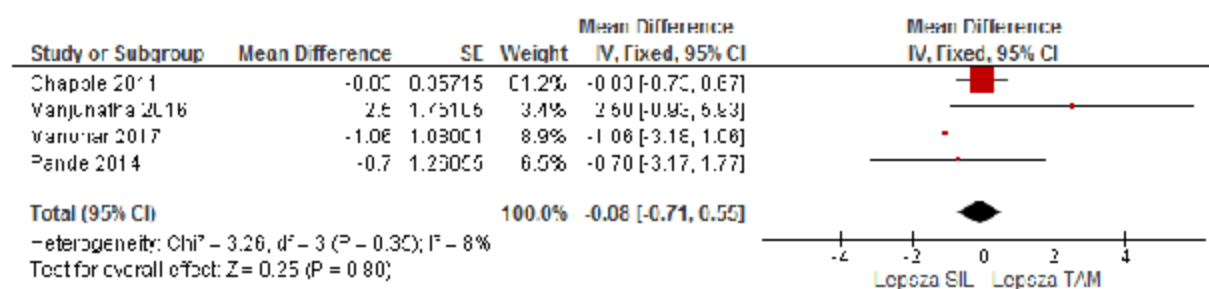
W badaniu Ariwicaksono 2019 nie przedstawiono zmiany wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej. Przedstawiono wyniki na początku badania i po 12 tygodniach leczenia w postaci median. Mediana wyniku kwestionariusza IPSS na początku badania wynosiła 17 i 15 odpowiednio w grupie SIL i TAM (p=ns), a po 12 tygodniach - odpowiednio 10 i 9 (p=ns). Zbliżone wartości (p=ns) wyniku kwestionariusza IPSS pomiędzy analizowanymi grupami na początku badania i po 12 tygodniach leczenia wskazują na porównywalną skuteczność sylodosyny i tamsulosyny w zakresie opisywanego punktu końcowego.

Tab. 30. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wyniku kwestionariusza IPSS.

	Liczba badań	N _i /N _c	MD* [95%CI]	p
Zmiana wyniku kwestionariusza IPSS	4	520/522	-0,08 [-0,71; 0,55]	ns

* wartości w pkt.

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



5.1.2 Odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS

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

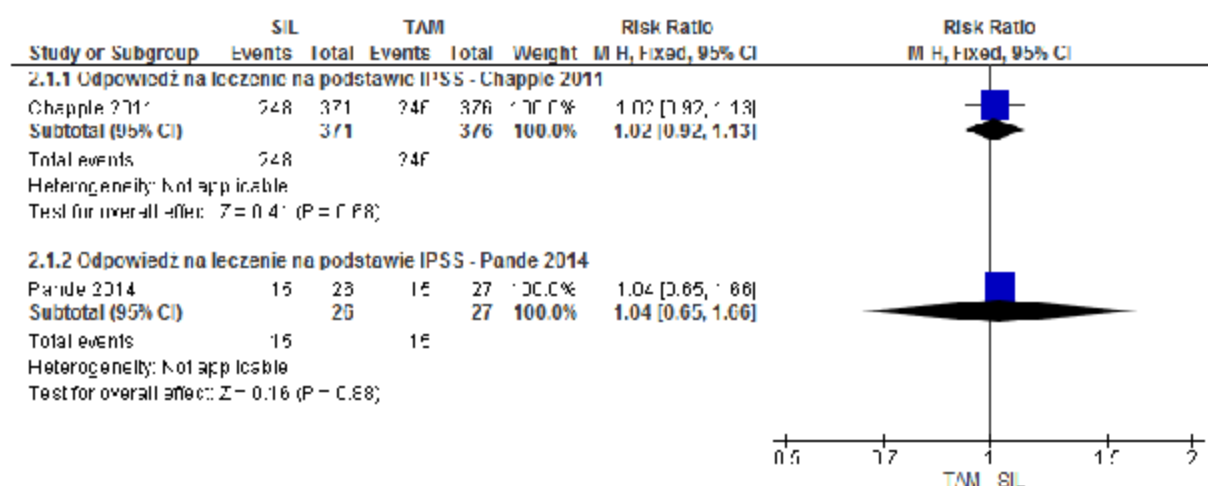
W badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score* (poprawa wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* o co najmniej 25%) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=1,02 [95%CI: 0,92;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

W badaniu Pande 2014 odsetki chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* <8 pkt) na koniec badania były zbliżone w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=1,04 [95%CI: 0,65; 1,66], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,25; 0,29], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na).

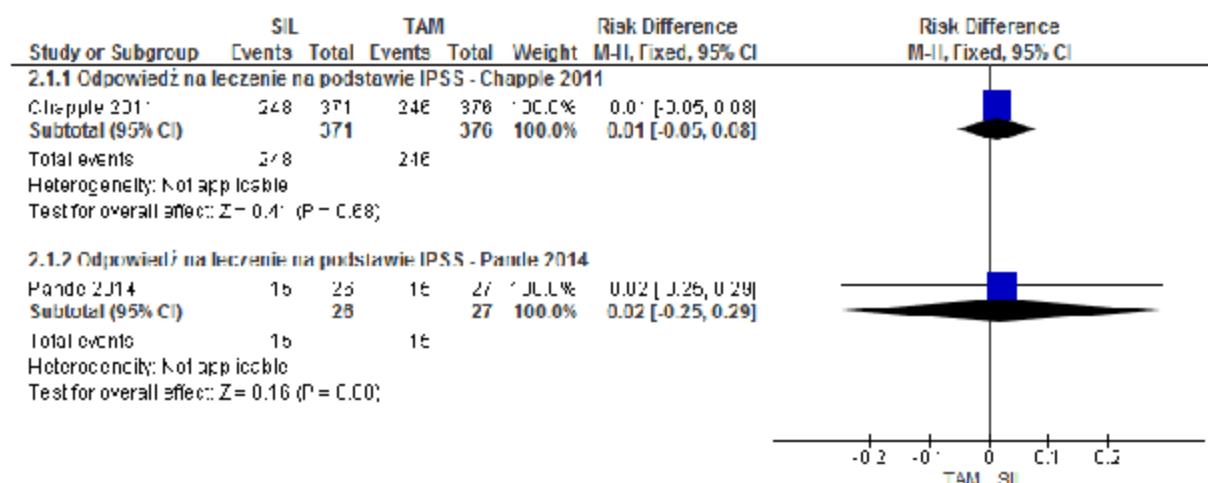
Tab. 31. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS w badaniu Chapple 2011.

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

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



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



5.1.3 Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej przechowywania moczu

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

5.1.4 Zmiana wyniku podskali kwestionariusza IPSS dotyczącej oddawania moczu

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

5.1.5 Zmiana wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza IPSS

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

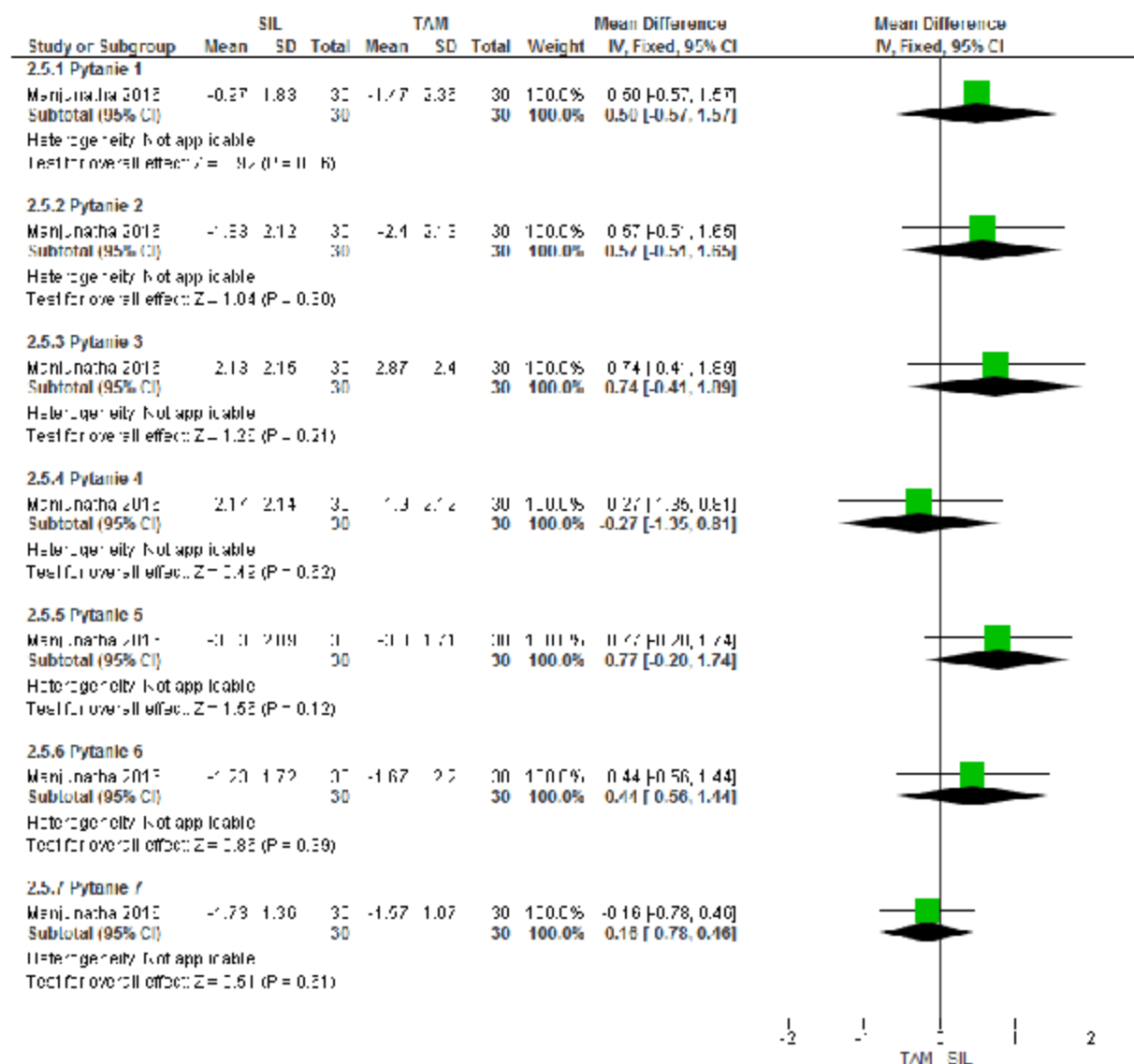
W badaniu Manjunatha 2016 zmiana wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (pytanie 1 - uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza: MD=0,50 pkt [95%CI: -0,57; 1,57], p=ns; pytanie 2 - konieczność ponownego oddawania moczu w ciągu 2h: MD=0,57 pkt [95%CI: -0,51; 1,65], p=ns; pytanie 3 - przerywany strumień moczu: MD=0,74 pkt [95%CI: -0,41; 1,89], p=ns; pytanie 4 - uczucie nagłej konieczności oddania moczu: MD=-0,27 pkt [95%CI: -1,35; 0,81], p=ns; pytanie 5 - słaby strumień moczu: MD=0,77 pkt [95%CI: -0,20; 1,74], p=ns; pytanie 6 - konieczność parcia przy oddawaniu moczu: MD=0,44 pkt [95%CI: -0,56; 1,44], p=ns; pytanie 7 - częstość oddawania moczu w nocy: MD=-0,16 pkt [95%CI: -0,78; 0,46], p=ns).

Tab. 32. Analiza skuteczności SIL vs TAM - zmiana wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza IPSS.

	Liczba badań	N _i /N _k	MD* [95%CI]	p
Pytanie 1	1	30/30	0,50 [-0,57; 1,57]	ns
Pytanie 2	1	30/30	0,57 [-0,51; 1,65]	ns
Pytanie 3	1	30/30	0,74 [-0,41; 1,89]	ns
Pytanie 4	1	30/30	-0,27 [-1,35; 0,81]	ns
Pytanie 5	1	30/30	0,77 [-0,20; 1,74]	ns
Pytanie 6	1	30/30	0,44 [-0,56; 1,44]	ns
Pytanie 7	1	30/30	-0,16 [-0,78; 0,46]	ns

* wartości w pkt.

Ryc. 9. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wyników dla poszczególnych pytań kw estionariusza IPSS (MD).



5.1.6 Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego

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

W badaniu Manjunatha 2016 obserwowano istotnie statystycznie większe zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego w grupie tamsulosyny (MD=-1,64 ml/s [95%CI: -3,16; -0,12], $p=0,03$), natomiast w badaniu Manohar 2017 – istotnie statystycznie większe zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego w grupie sylodosyny (MD=1,44 ml/s [95%CI: 0,12; 2,76], $p=0,03$).

Metaanaliza wyników badań Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała, że zmiana maksymalnego przepływu cewkowego od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=-0,08 ml/s [95%CI: -3,09; 2,94], p=ns).

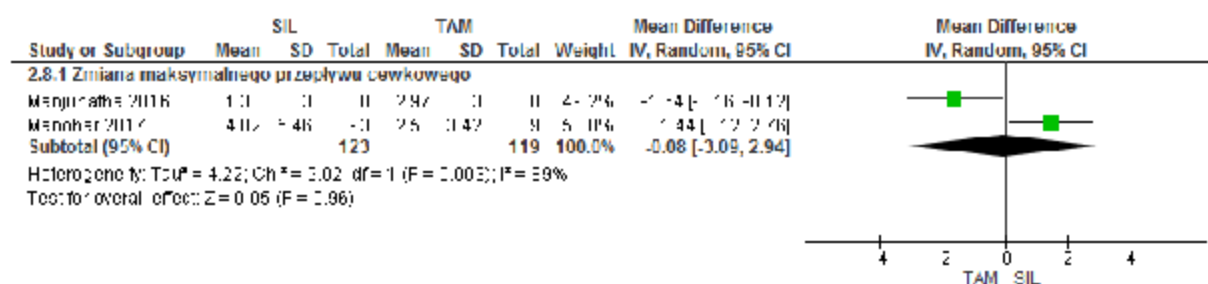
W badaniu Ariwicaksono 2019 nie przedstawiono zmiany maksymalnego przepływu cewkowego. Przedstawiono wyniki na początku badania i po 12 tygodniach leczenia w postaci median. Mediana Q_{max} na początku badania wynosiła 10,9 i 10,1 odpowiednio w grupie SIL i TAM (p=ns), a po 12 tygodniach - odpowiednio 11,9 i 12,1 (p=ns). Na podstawie zbliżone wartości (p=ns) maksymalnego przepływu cewkowego pomiędzy analizowanymi grupami na początku badania i po 12 tygodniach leczenia można wnioskować o porównywalnej skuteczności sylodosyny i tamsulosyny w zakresie opisywanego punktu końcowego.

Tab. 33. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana maksymalnego przepływu cewkowego.

	Liczba badań	N_i/N_k	MD* [95%CI]	p
Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego	2	123/119	-0,08 [-3,09; 2,94]	ns

* wartości w ml/s; wyniki w modelu efektów losowych (*random effect model*).

Ryc. 10. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (MD).



5.1.7 Odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego

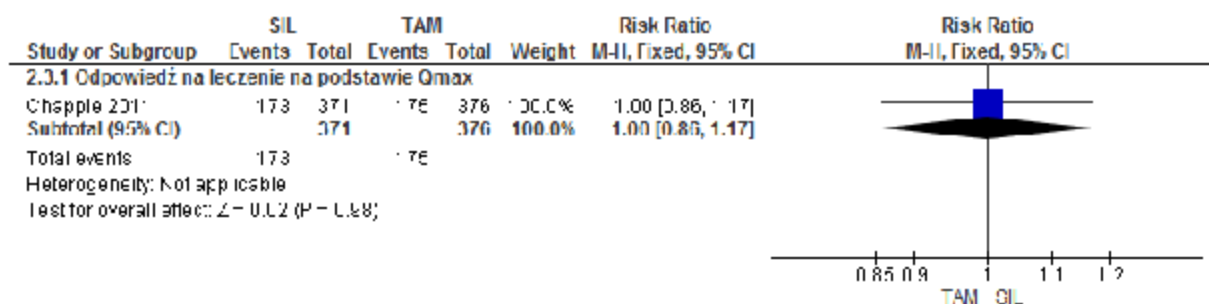
W badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego Q_{max} (wzrost $Q_{max} \geq 30\%$) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=1,004 [95%CI: 0,86; 1,17], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNT_{12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

Tab. 34. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego w badaniu Chapple 2011.

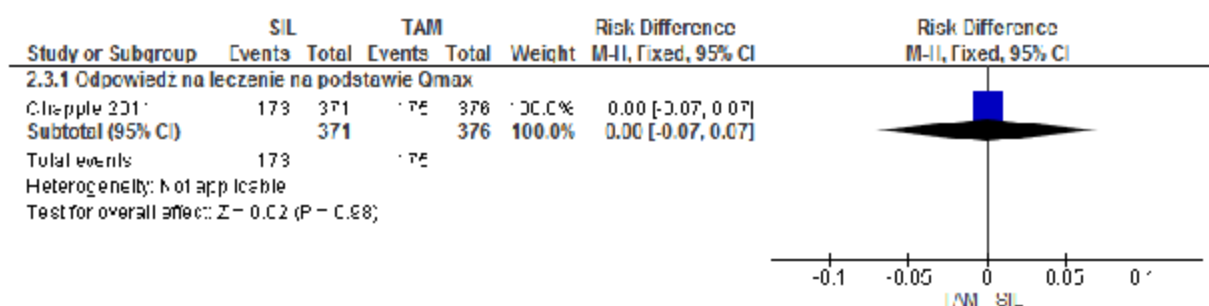
	Liczba badań	N_i/N_k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odpowiedź na leczenie na podstawie	1	371/376	1,004 [0,86; 1,17]	ns	0,001 [-0,07; 0,07]	ns	na

Liczba badań	N_i/N_k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
IPSS						

Ryc. 11. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego w badaniu Chapple 2011 (RR).



Ryc. 12. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego w badaniu Chapple 2011 (RD).



5.1.8 Zmiana objętości wydalanego moczu

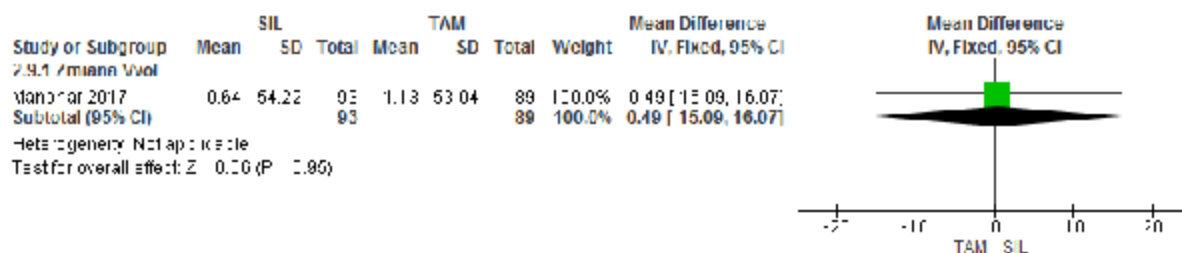
W badaniu Manohar 2017 zmiana objętości wydalanego moczu od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=0,49 ml [95%CI: -15,09; 16,07], p=ns).

Tab. 35. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana objętości w wydalanego moczu.

	Liczba badań	N_i/N_k	MD* [95%CI]	p
Zmiana objętości wydalanego moczu	1	93/89	0,49 [-15,09; 16,07]	ns

* wartości w ml.

Ryc. 13. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana objętości wydalanego moczu (MD).



5.1.9 Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji

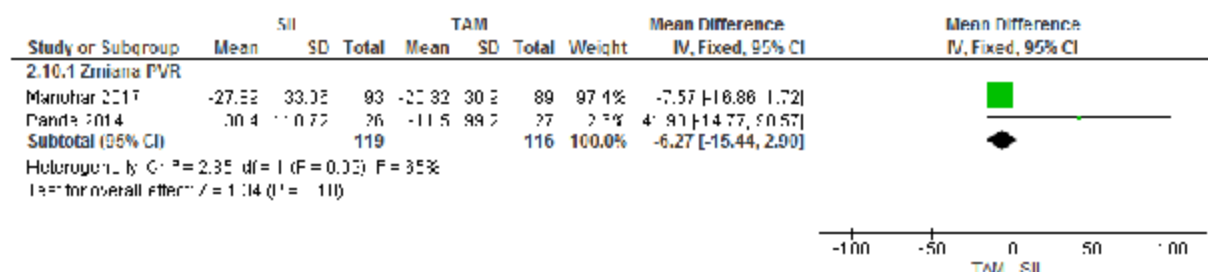
Metaanaliza wyników badań Pande 2014 i Manohar 2017 wykazała zbliżoną zmianę objętości moczu zalegającego po mikcji od wartości początkowej w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=-6,27 ml [95%CI: -15,44; 2,90], p=ns).

Tab. 36. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji.

	Liczba badań	N _i /N _x	MD* [95%CI]	p
Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji	2	119/116	-6,27 [-15,44; 2,90]	ns

* wartości w ml.

Ryc. 14. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji (MD).



5.1.10 Ocena parametrów uroflowmetrycznych w badaniu Pande 2011

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

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

Tab. 37. Analiza skuteczności SIL vs TAM – parametry uroflowmetryczne w badaniu Pande 2014.

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

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

5.1.11 Zmiana wielkości prostaty

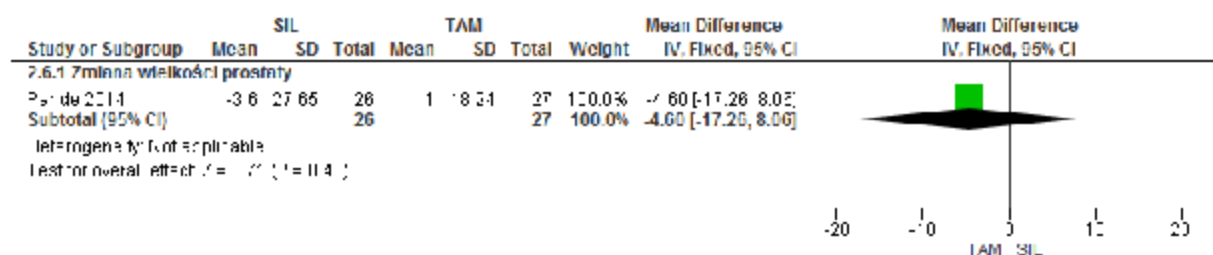
W badaniu Pande 2014 zmiana wielkości prostaty oceniana w badaniu ultrasonograficznym była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=-4,60 ml [95%CI: -17,26; 8,06], p=ns).

Tab. 38. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wielkości prostaty w badaniu Pande 2014.

	Liczba badań	N _i /N _x	MD* [95%CI]	p
Zmiana wielkości prostaty	1	26/27	-4,60 [-17,26; 8,06]	ns

* wartości w ml.

Ryc. 15. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wielkości prostaty w badaniu Pande 2014 (MD).



5.1.12 Ocena funkcji seksualnych

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

Tab. 39. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana oceny funkcji seksualnych w badaniu Pande 2014.

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

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

5.1.13 Jakość życia

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

W badaniu Natarajan 2015 zmiana oceny jakości życia w 7-punktowej skali (brak informacji o skali stosowanej w badaniu) od wartości początkowej wynosiła -1,7 w grupie sylodosyny i -1,4 w grupie placebo (brak podanych zakresów zmienności).

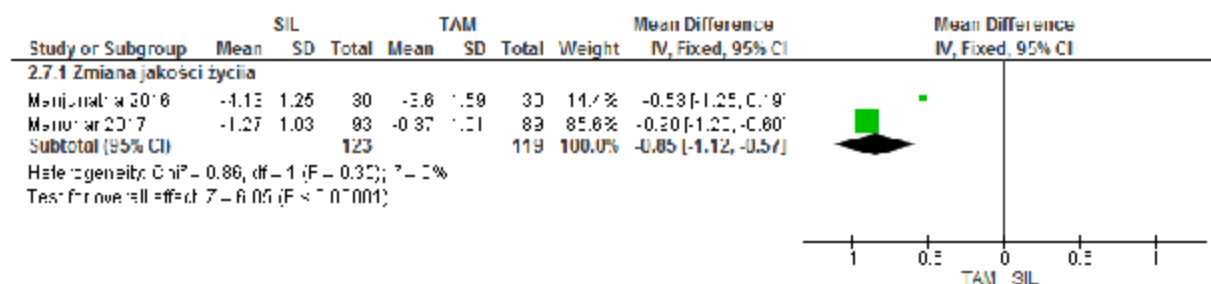
Metaanaliza wyników badań Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała istotnie statystycznie większą poprawę oceny jakości życia ocenianej na podstawie pytania 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* w grupie sylodosyny w porównaniu z grupą tamsulosyny (MD=-0,85 pkt [95%CI: -1,12; -0,57], $p<0,00001$).

Tab. 40. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana oceny jakości życia.

	Liczba badań	N_i/N_x	MD* [95%CI]	p
Zmiana oceny jakości życia	2	123/119	-0,85 [-1,12; -0,57]	<0,00001

* wartości w pkt.

Ryc. 16. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana oceny jakości życia (MD).

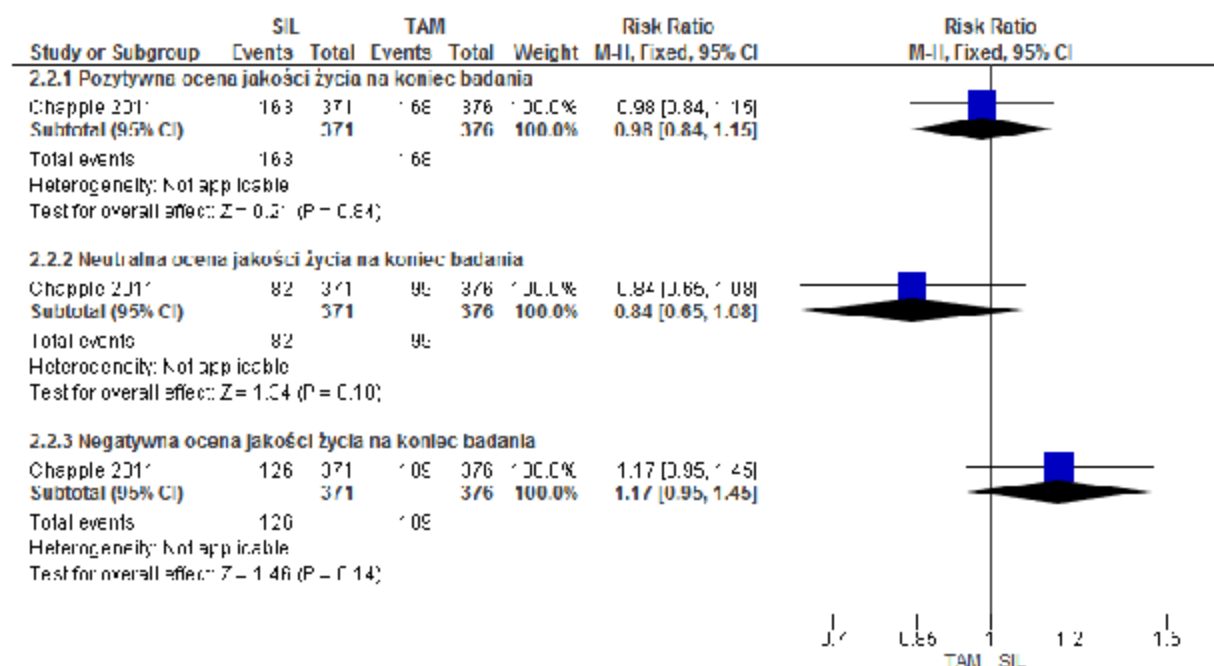


W badaniu Chapple 2011 pozytywna, neutralna i negatywna ocena jakości życia związanej z objawami ze strony układu moczowego (odpowiednio: 0-2, 3 i 4-6 pkt w pytaniu 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*) na koniec badania występowały ze zbliżoną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,84; 1,15], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNT_{12tyg}=na; RR=0,84 [95%CI: 0,65; 1,08], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,10; 0,02], p=ns; NNT_{12tyg}=na oraz RR=1,17 [95%CI: 0,95; 1,45], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns; NNT_{12tyg}=na).

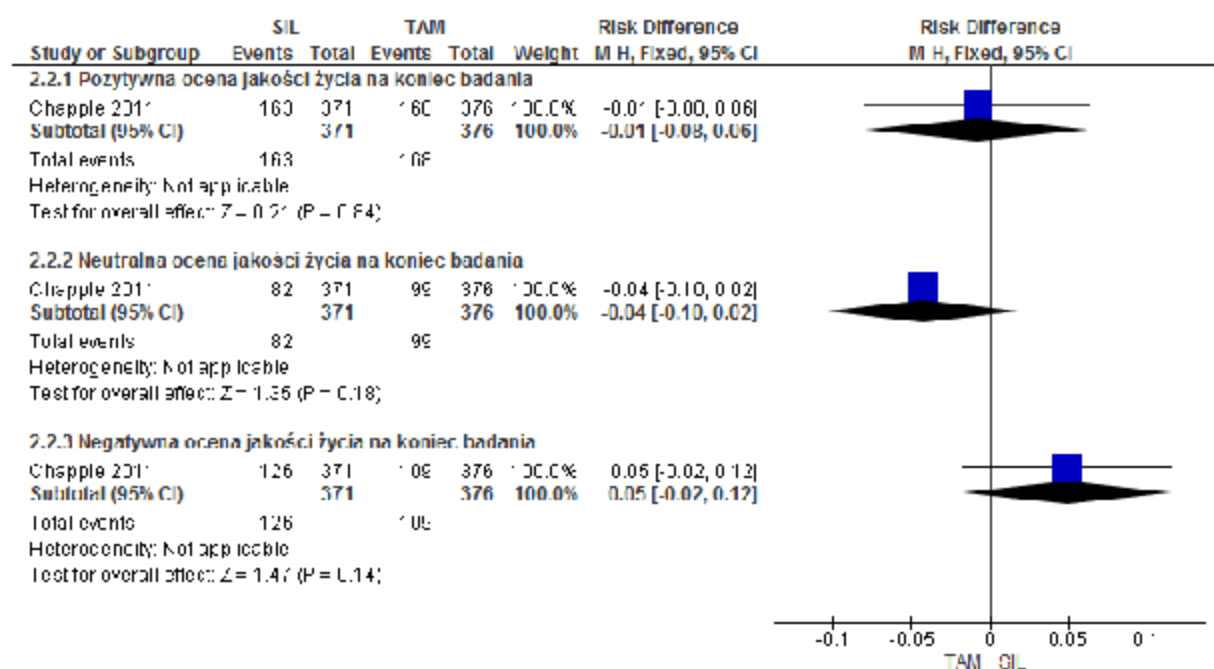
Tab. 41. Analiza skuteczności SIL vs TAM – jakość życia, ocena w badaniu Chapple 2011.

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

Ryc. 17. Analiza skuteczności SIL vs TAM – jakość życia, ocena w badaniu Chapple 2011 (RR).



Ryc. 18. Analiza skuteczności SIL vs TAM – jakość życia, ocena w badaniu Chapple 2011 (RD).



6 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa stosowania sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny oceniano na podstawie wyników 5 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011, Pande 2014, Natarajan 2015, Manjunatha 2016 i Manohar 2017), natomiast w porównaniu ze stosowaniem placebo – na podstawie 3 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011 i Marks 2009; badania NCT00224107 i NCT00224120). Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w zakresie porównania sylodosyny z tamsulosyną lub placebo. Nie przedstawiono danych dla porównania z alfuzosyną w badaniach Manjunatha 2016 i Manohar 2017.

Skuteczność w badaniach oceniano po 12 tygodniach leczenia. W ramach dodatkowych dowodów naukowych (rozdz. 6.3) przedstawiono wyniki przedłużonych obserwacji chorych po zakończeniu badań: Marks 2009 (badań NCT00224107 i NCT00224120; publikacja Marks 2009b) i Chapple 2011 (publikacja Osman 2015), podczas której wszyscy włączeni chorzy otrzymywali sylodosynę w dawce 8 mg/d. Okres obserwacji wynosił 9 miesięcy.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Marszałek D, Wrona W, Niewada M. Sylodosyna (Silodosin Recordati®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2020*).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- 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.

Wyniki z badań klinicznych dotyczące bezpieczeństwa zebrano w poniższych tabelach.

W badaniach analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu Chapple 2011 do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, natomiast w badaniach Pande 2014, Marks 2009 i Manjunatha 2016 – wszystkich chorych randomizowanych. W badaniu Manohar 2017 bezpieczeństwo oceniano u 93/103 chorych w grupie sylodosyny, 89/103 chorych w grupie tamsulosyny i 87/103 chorych w grupie alfuzosyny (pozostali chorzy zostali utraceni z obserwacji lub

wycofali się z powodu zdarzeń niepożądanych). W badaniu Natarajan 2015 nie podano informacji w jakiej populacji oceniano bezpieczeństwo.

W badaniu Manohar 2017 wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla trzech punktów czasowych (1 tydzień, 4 tygodnie, 12 tygodni) jako liczbę chorych z danym zdarzeniem niepożądanym pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi. Z uwagi na możliwość wystąpienia kilku zdarzeń tego samego typu u jednego chorego w różnych punktach czasowych niemożliwe jest uwzględnienie liczby chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie w całym okresie trwania badania. Z tego względu wyniki badania Manohar 2017 przedstawiono w formie opisowej i nie włączono ich do analizy ilościowej.

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

Analizę odsetków chorych, którzy przerwali badanie oraz powodu przerwania badania przedstawiono w rozdz. 4.2.6.

Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa a: SIL vs TAM/PLA – z zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN łącznie, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)	ZN związane z leczeniem, n (%)	Ciężkie ZN łącznie, n (%)	Ciężkie ZN związane z leczeniem, n (%)	Zgony, n (%)
Chapple 2011					*		**
SIL	381	133 (34,9)	8 (2,1)	bd	bd	2 (0,5)	bd
TAM	384	111 (28,9)	4 (1,0)	bd	bd	1 (0,3)	bd
PLA	190	46 (24,2)	3 (1,6)	bd	bd	0 (0)	bd
Pande 2014							
SIL	26	12 (46,2)	bd	bd	bd	bd	bd
TAM	27	10 (37,0)	bd	bd	bd	bd	bd
Marks 2009							
		†					
SIL	466	257 (55,2)	30 (6,4)	bd	6 (1,3)	1 (0,2)	bd
PLA	457	168 (36,8)	10 (2,2)	bd	7 (1,5)	0 (0)	bd
Natarajan 2015							
SIL	28	bd	bd	10 (35,6)	bd	bd	bd
TAM	29	bd	bd	8 (27,5)	bd	bd	bd
Manjunatha 2016							

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN łącznie, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)	ZN związane z leczeniem, n (%)	Ciężkie ZN łącznie, n (%)	Ciężkie ZN związane z leczeniem, n (%)	Zgony, n (%)
SIL	30	bd	0 (0)	bd	bd	bd	bd
TAM	30	bd	0 (0)	bd	bd	bd	bd

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

Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa a: SIL vs TAM/PLA – z zdarzenia niepożądane łącznie - cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Liczba ZN związanych z leczeniem, n (%)	Liczba ZN prawdopodobnie związanych z leczeniem, n (%)	Liczba ZN możliwe związanych z leczeniem, n (%)	Liczba ZN prawdopodobnie niezwiązanych z leczeniem, n (%)
Manjunatha 2016					
SIL	30	5	60	100	13
TAM	30	0	25	51	27

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

Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa: SIL vs TAM/PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Wytrysk wsteczny, n (%)	Ból głowy, n (%)	Zawroty głowy, n (%)	Niedociśnienie ortostatyczne, n (%)	Biegunka, n (%)	Zapalenie nosogardzieli, n (%)	Przekrwienie błony śluzowej nosa, n (%)	Brak wytrysku powodujący przerwanie leczenia, n (%)
Chapple 2011									
SIL	381	54 (14,2)	11 (2,9)	bd	bd	bd	bd	bd	5 (1,3)
TAM	384	8 (2,1)	21 (5,5)	bd	bd	bd	bd	bd	1 (0,3)
PLA	190	2 (1,1)	9 (4,7)	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)
Pande 2014									
				Zawroty głowy lub niedociśnienie ortostatyczne, n (%)					
SIL	26	3 (11,5)	bd	0 (0)		bd	bd	bd	bd
TAM	27	0 (0)	bd	3 (11,1)		bd	bd	bd	bd
Marks 2009									
SIL	466	131 (28,1)	11 (2,4)	15 (3,2)	12 (2,6)	12 (2,6)	11 (2,4)	10 (2,1)	bd
PLA	457	4 (0,9)	4 (0,9)	5 (1,1)	7 (1,5)	7 (1,5)	10 (2,2)	1 (0,2)	bd
Natarajan 2015									
				Ból głowy lub niedociśnienie ortostatyczne, n (%)		Niestrawność			
SIL	28	4 (22,2)/18*	bd	bd**		4 (14,3)		bd	bd

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Wytrysk w stecznym, n (%)	Ból głowy, n (%)	Zawroty głowy, n (%)	Nie dociśnienie ortostatyczne, n (%)	Biegunka, n (%)	Zapalenie nosogardzieli, n (%)	Przekrwienie błony śluzowej nosa, n (%)	Brak wytrysku powodujący przerwanie leczenia, n (%)
TAM	29	0 (0)/29*	bd	3 (10,3)		bd	bd	bd	bd

SIL - sylodosyna; TAM - tamsulosyna; PLA - placebo; ZN - zdarzenia niepożądane; * punkt końcowy oceniany w populacji chorych aktywnych seksualnie, nie podano informacji o liczbie chorych aktywnych seksualnie w grupie tamsulosyny (przyjęto liczebność wszystkich chorych randomizowanych); ** w grupie sylodosyny nie obserwowano nie dociśnienia ortostatycznego (brak informacji na temat bólu głowy).

Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa a: SIL vs TAM/PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane – cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zakażenia górnych dróg oddechowych, n (%)	Istotne wydłużenie odcinka QTc, n (%)	Zaburzenia ejakulacji, n (%)
Manjunatha 2016				
SIL	30	14 (47)	0 (0)	9 (30)
TAM	30	10 (33)	3 (10)	bd

6.1 Syldosyna vs tamsulosyna

6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

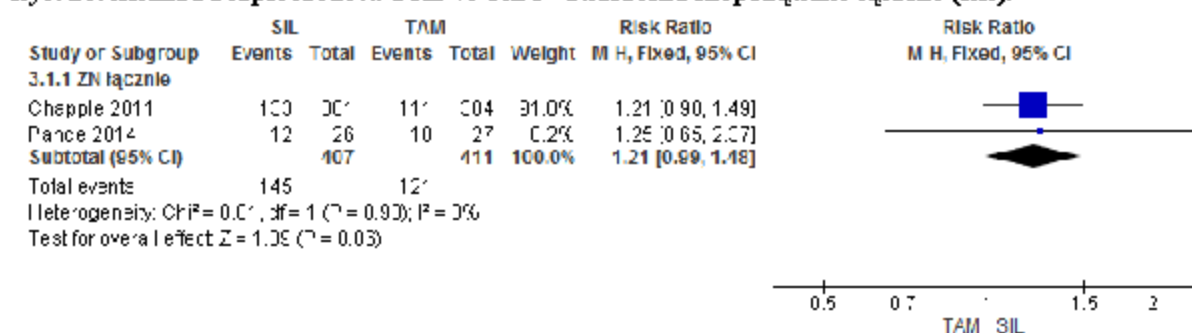
Metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały ze zbliżoną częstością w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=1,21 [95%CI: 0,99; 1,48], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,002; 0,13], p=ns; NNH_{12 tyg}=na).

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

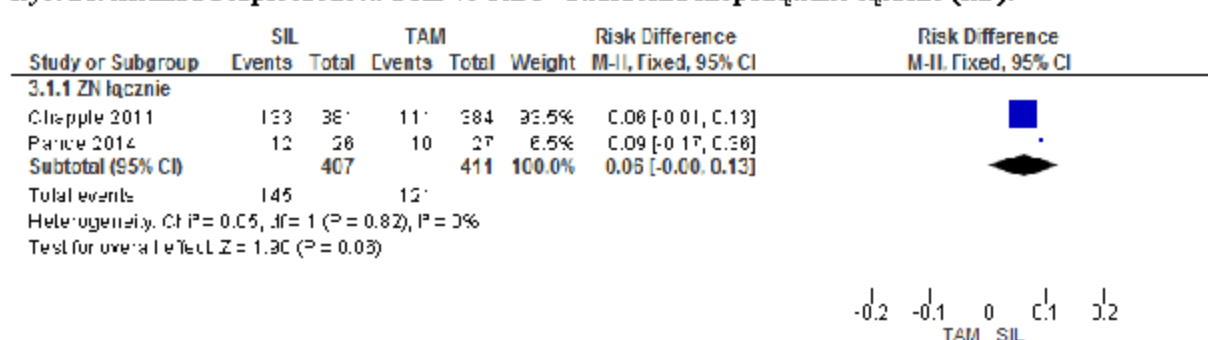
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – z zdarzenia niepożądane łącznie.

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

Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane łącznie (RR).



Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.1.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

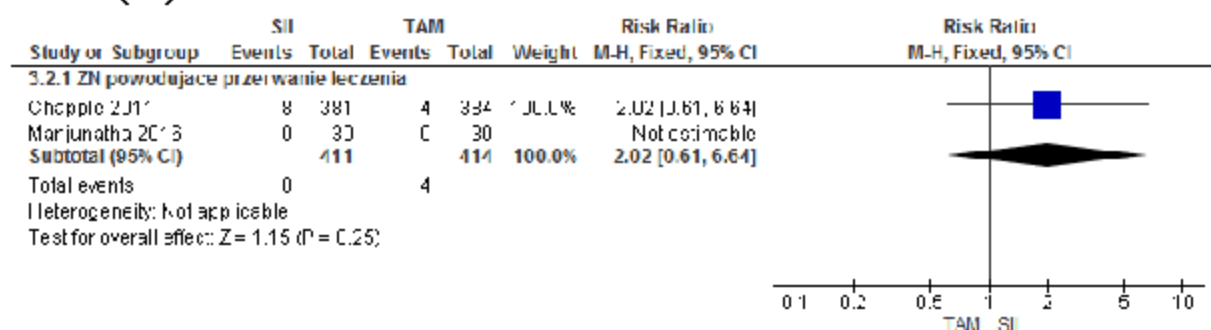
Metaanaliza badań Chapple 2011 i Manjunatha 2016 wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach

syldosyny i tamsulosyny (RR=2,02 [95%CI: 0,61; 6,64], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{12tyg}=na).

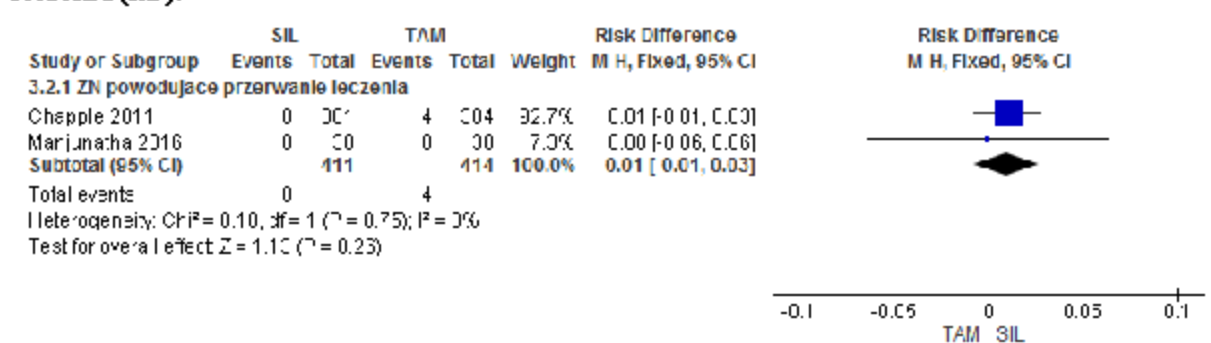
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia	2	411/414	2,02 [0,61; 6,64]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Ryc. 21. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).



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



6.1.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie

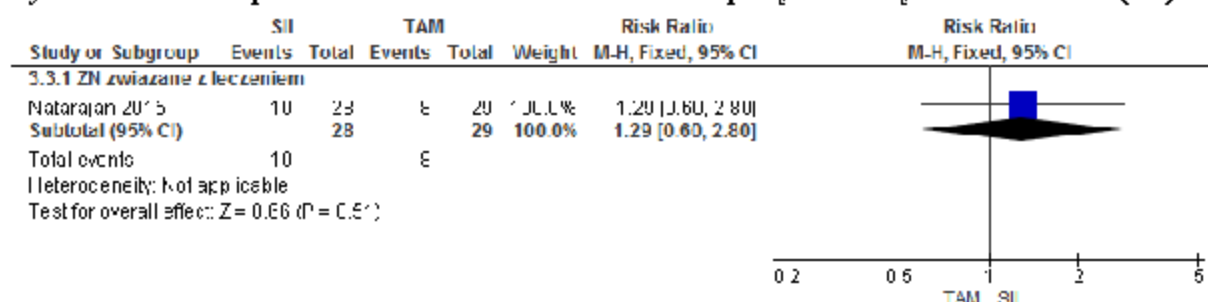
W badaniu Manjunatha 2016 w grupie syldosyny obserwowano większą niż w grupie tamsulosyny liczbę zdarzeń związanych z leczeniem (5 vs 0 zdarzeń) oraz prawdopodobnie i możliwie związanych z leczeniem (odpowiednio: 60 vs 25 zdarzeń oraz 100 vs 51 zdarzeń). Obserwowano także mniejszą liczbę zdarzeń prawdopodobnie niezwiązanych z leczeniem (13 vs 27 zdarzeń).

W badaniu Natarajan 2015 częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=1,29 [95%CI: 0,60; 2,80], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,16; 0,32], p=ns; NNH_{12 tyg}=na).

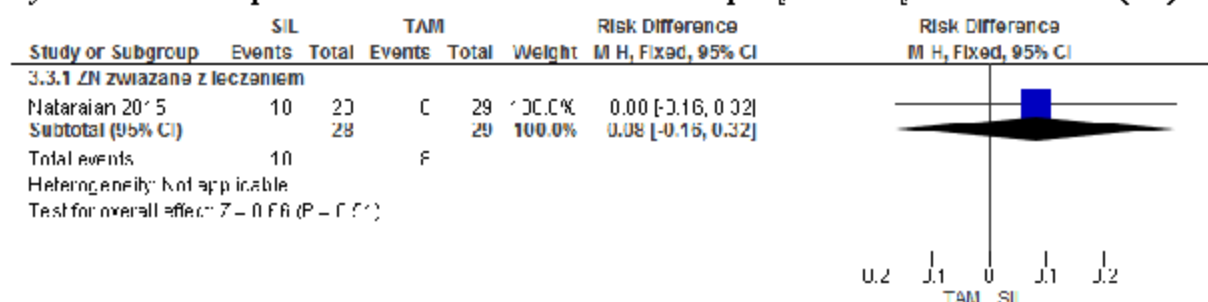
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM –zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

	Liczba badań	N ₁ /N ₂	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN związane z leczeniem	1	28/29	1,29 [0,60; 2,80]	ns	0,08 [-0,16; 0,32]	ns	na

Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM –zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR).



Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM –zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



6.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

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

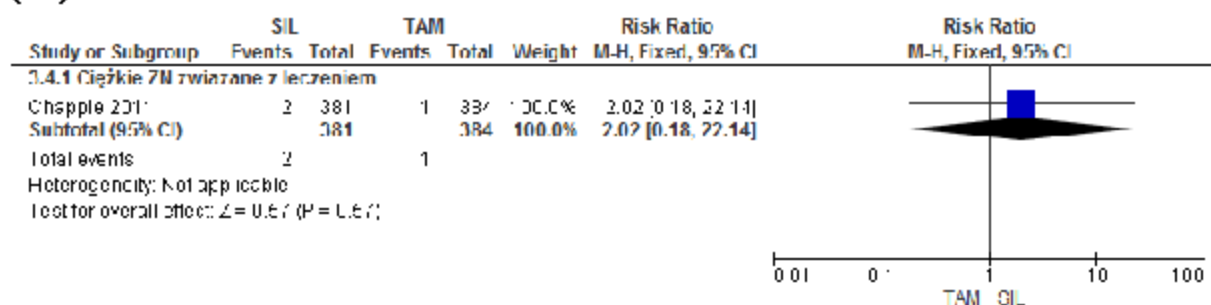
6.1.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

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

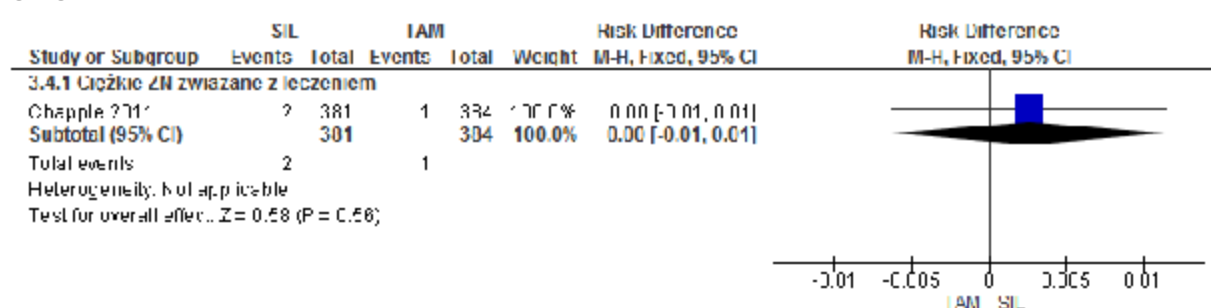
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

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

Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR).



Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



6.1.6 Zgony

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

6.1.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza wyników badań Chapple 2011, Pande 2014 i Natarajan 2015 wykazała, że **wytrysk wsteczny** występował istotnie statystycznie częściej w grupie sylodosyny niż w grupie tamsulosyny (RR=7,15 [95%CI: 3,61; 14,17], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,16], p<0,00001; NNH_{12 tyg}=7 [95%CI: 6; 11]).

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

W badaniu Pande 2014 częstość występowania zawrotów głowy lub niedociśnienia ortostatycznego była większa w grupie tamsulosyny, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,73], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,24; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na).

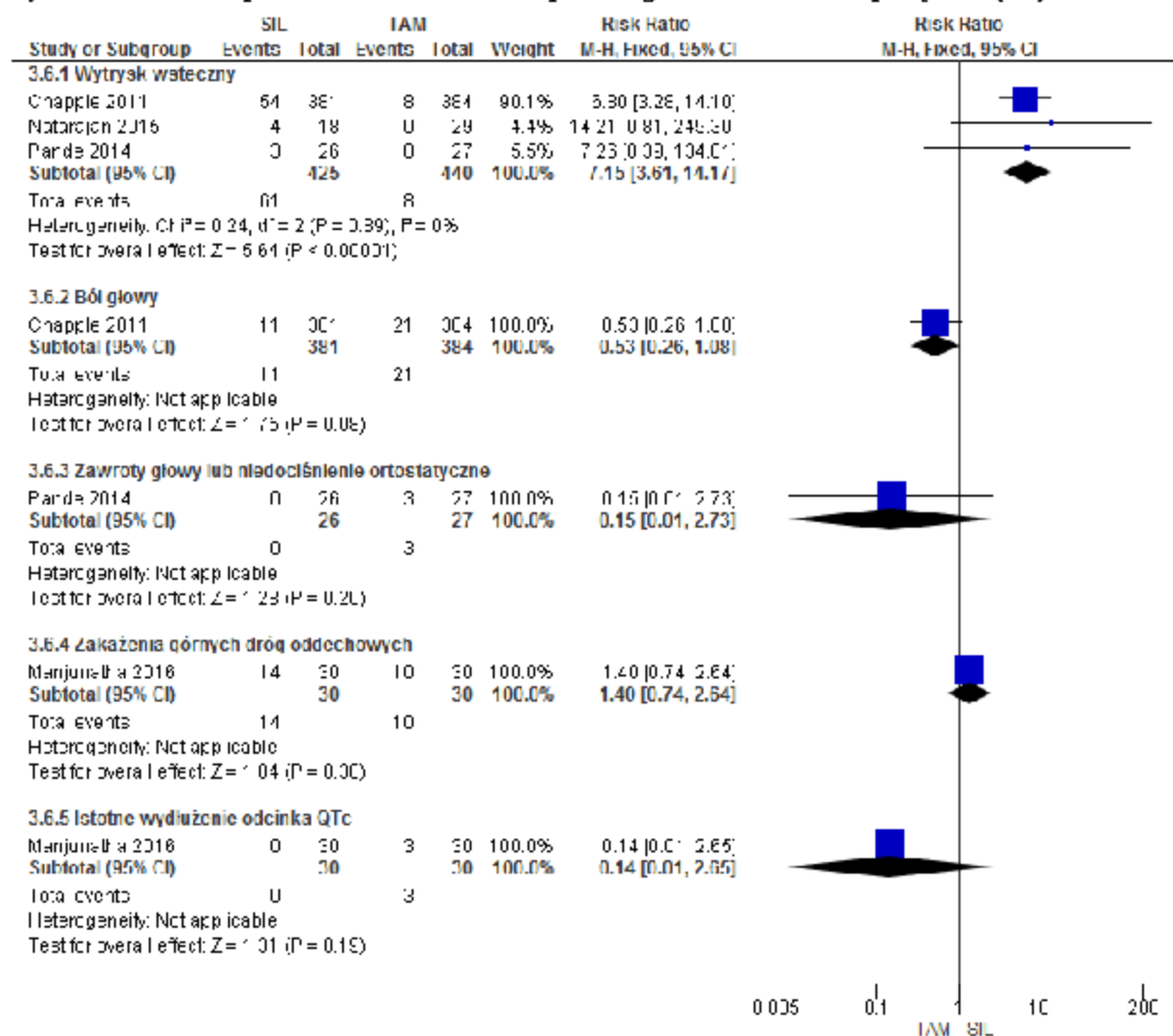
W badaniu Manjunatha 2016 obserwowano zbliżone częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych i istotnego wydłużenia odcinka QTc w grupach sylodosyny i tamsulosyny (odpowiednio: RR=1,40 [95%CI: 0,74; 2,64], p=ns; RD=0,13 [95%CI: -0,11; 0,38], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na oraz RR=0,14 [95%CI=0,01; 2,65], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,22; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na). Zaburzenia ejakulacji wystąpiły u 9 chorych (30%) w grupie sylodosyny (nie podano informacji o liczbie chorych z tym zdarzeniem w grupie tamsulosyny).

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

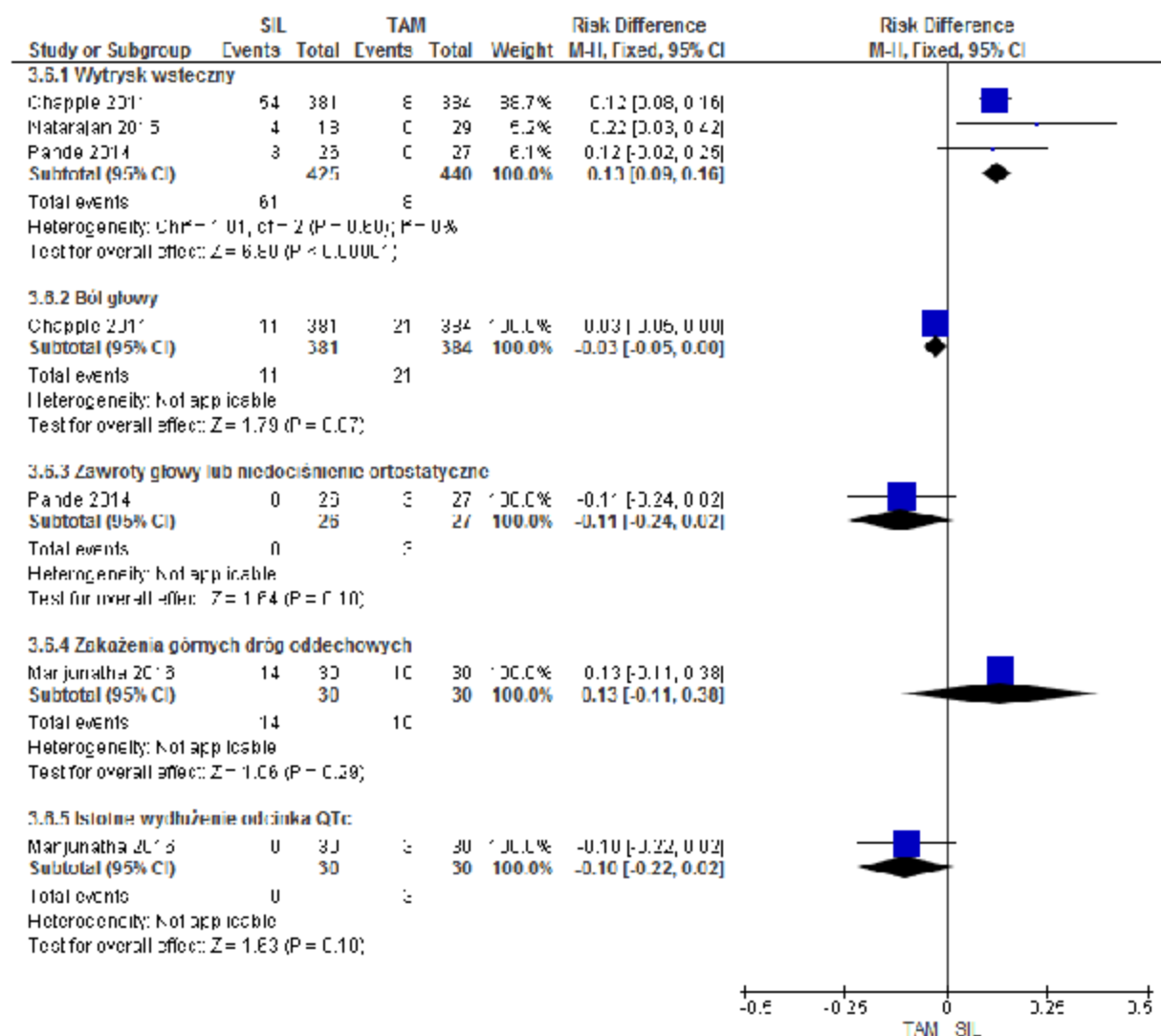
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Wytrysk wsteczny	3	425/440	7,15 [3,61; 14,17]	<0,00001	0,13 [0,09; 0,16]	<0,00001	7 [6; 11]
Ból głowy	1	381/384	0,53 [0,26; 1,08]	ns	-0,03 [-0,05; 0,002]	ns	na
Zawroty głowy lub niedociśnienie ortostatyczne	1	26/27	0,15 [0,01; 2,73]	ns	-0,11 [-0,24; 0,02]	ns	na
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1	30/30	1,40 [0,74; 2,64]	ns	0,13 [-0,11; 0,38]	ns	na
Istotne wydłużenie odcinka QTc	1	30/30	0,14 [0,01; 2,65]	ns	-0,10 [-0,22; 0,02]	ns	na

Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa a SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane (RR).



Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa a SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



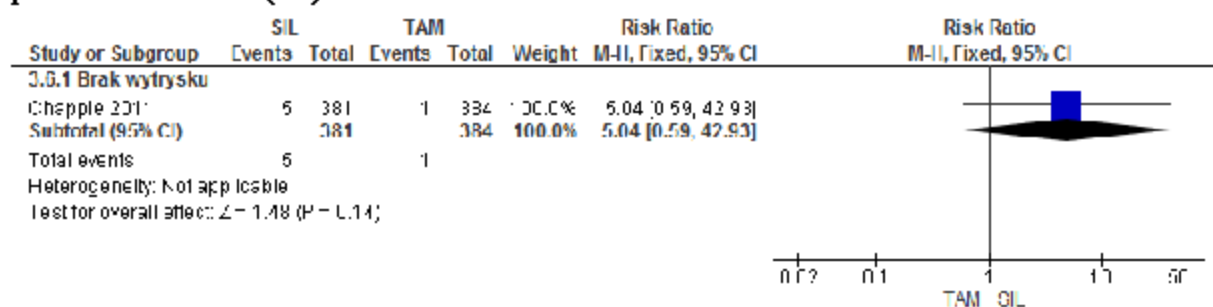
6.1.8 Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

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

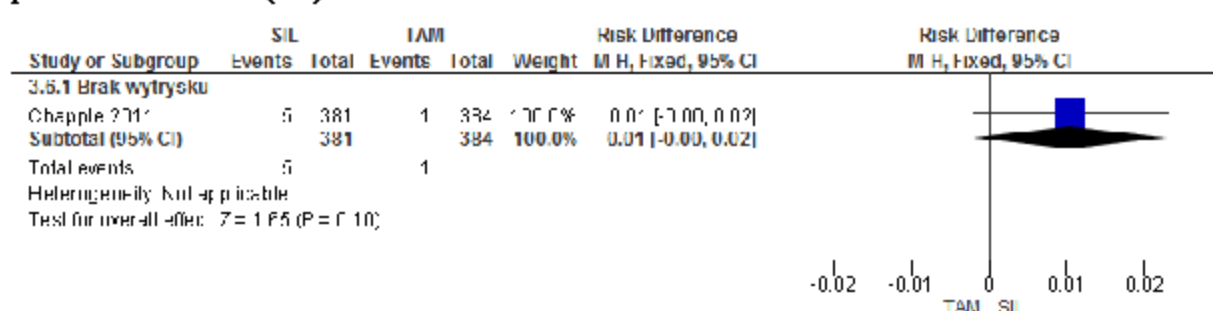
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

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

Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).



Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.1.9 Zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca

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

Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciśnienie krwi i częstość akcji serca w badaniu Chapple 2011.

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

SIL – sylodosyna; TAM – tamsulosyna.

6.1.10 Zdarzenia niepożądane w badaniu Manohar 2017

Zdarzenia niepożądane obserwowano u łącznie 54 spośród 269 pacjentów (20,07%). Zawroty głowy były najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi we

wszystkich analizowanych grupach. Zaburzenia ejakulacji występowały najczęściej w grupie sylodosyny (6,5% po 4 tygodniach i 9,7% po 12 tygodniach). W grupie tamsulosyny zaburzenia wytrysku obserwowano jedynie po 12 tygodniach (3,4%). Bezsenność (3,2% po 1 i 12 tygodniach) i omdlenia (6,45% po 1 tygodniu) obserwowano jedynie w grupie sylodosyny, podczas gdy zmęczenie - jedynie w grupie tamsulosyny (4,6% po 1 tyg., 3,4% po 4 i 12 tyg.) i alfuzosyny (10,3% po 1 tyg., 5,7% po 4 tyg., 6,9% po 12 tyg.). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zmniejszyła się wraz z upływem czasu. Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w pomiędzy trzema grupami w żadnym punkcie czasowym.

6.2 Sylodosyna vs placebo

6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

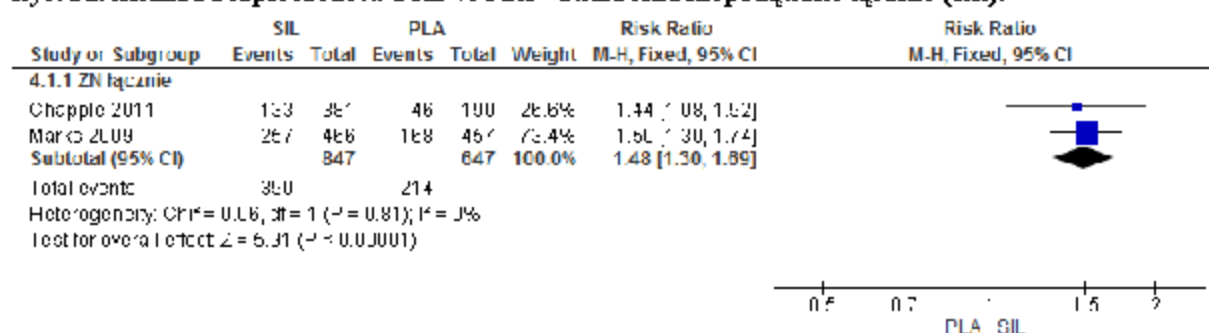
Metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała, że **zdarzenia niepożądane łącznie** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie sylodosyny niż w grupie placebo (RR=1,48 [95%CI: 1,30; 1,69], $p < 0,00001$; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,21], $p < 0,00001$; $NNH_{12\text{ tyg}}=6$ [95%CI: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

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

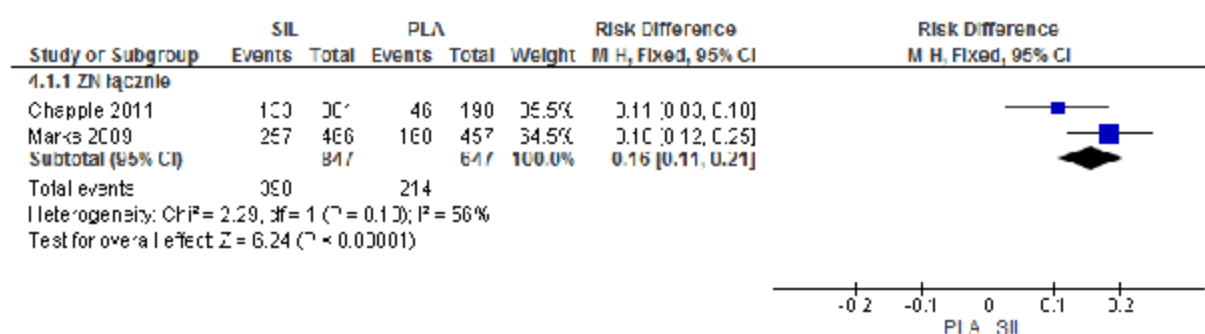
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – z zdarzenia niepożądane łącznie.

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

Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa a SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie (RR).



Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.2.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

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

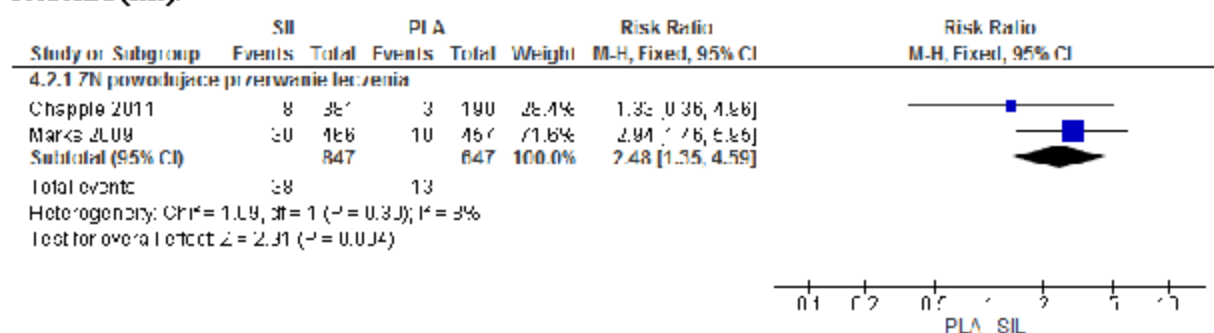
Dla parametru RD, z powodu dużej heterogeniczności (I²>70%), zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla parametru RR nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki istotne statystycznie na niekorzyść syldosyny uzyskano jedynie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

Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

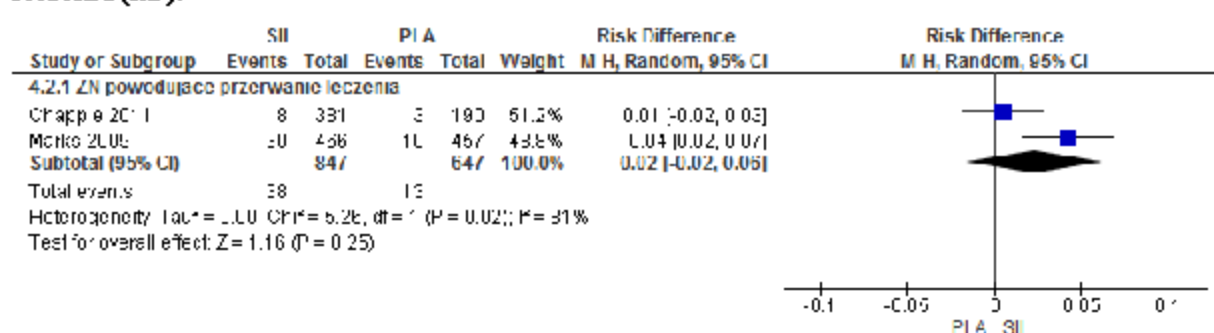
	Liczba badań	N _i /N _x	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia	2	847/647	2,48 [1,35; 4,59]	0,004	0,02 [-0,02; 0,06]*	ns	na

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

Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).



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



6.2.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

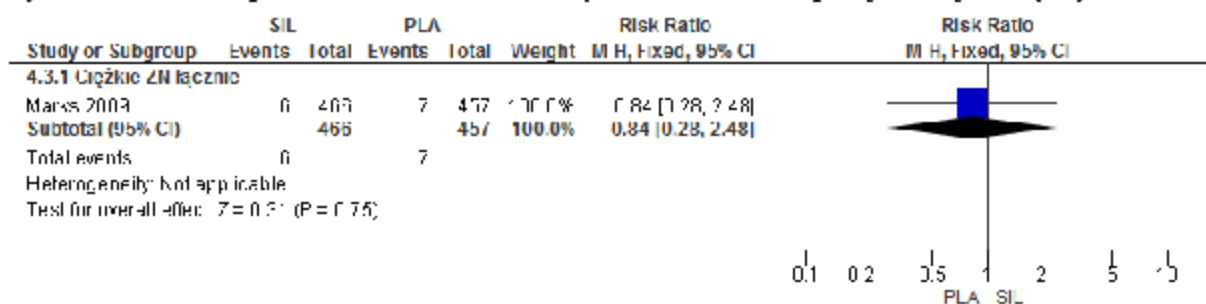
W badaniu Chapple 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy).

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

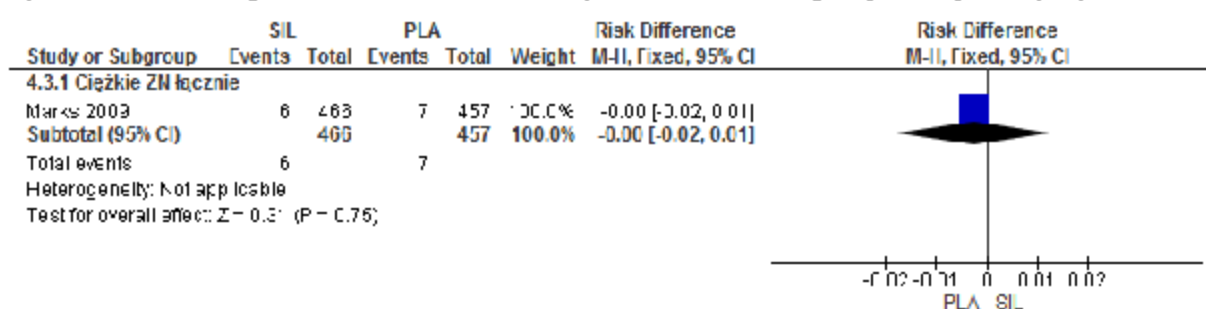
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

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

Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RR).



Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

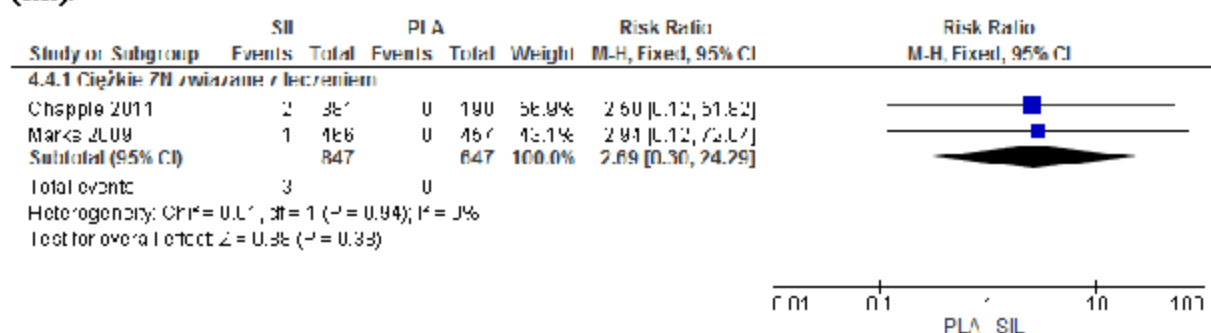
Metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupach syldosyny i placebo (RR=2,69 [95%CI: 0,30; 24,29], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,001; 0,01], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na).

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

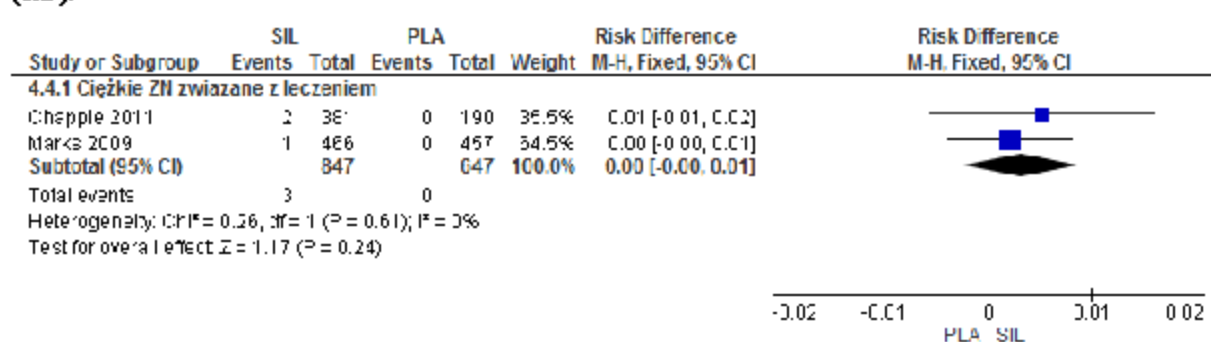
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

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

Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR).



Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



6.2.5 Zgony

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

6.2.6 Poszczególne zdarzenia niepożądane

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

W badaniu Marks 2009 wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania **zawrotów głowy** oraz **przekrwienia błony śluzowej nosa** w grupie sylodosyny (odpowiednio: RR=2,94 [95%CI: 1,08; 8,03], p=0,04; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], p=0,03; NNH_{12 tyg}=47 [95%CI: 25; 384] oraz RR=9,81 [95%CI: 1,26; 76,30], p=0,03; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], p=0,006; NNH_{12 tyg}=51 [95%CI: 30; 184]). Częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego, biegunki i zapalenia nosogardzieli były zbliżone w grupach sylodosyny i placebo (odpowiednio: RR=1,68 [95%CI: 0,67; 4,23],

p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg}=na; RR=1,96 [95%CI: 0,74; 5,18], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg}=na oraz RR=1,08 [95%CI: 0,46; 2,52], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg}=na).

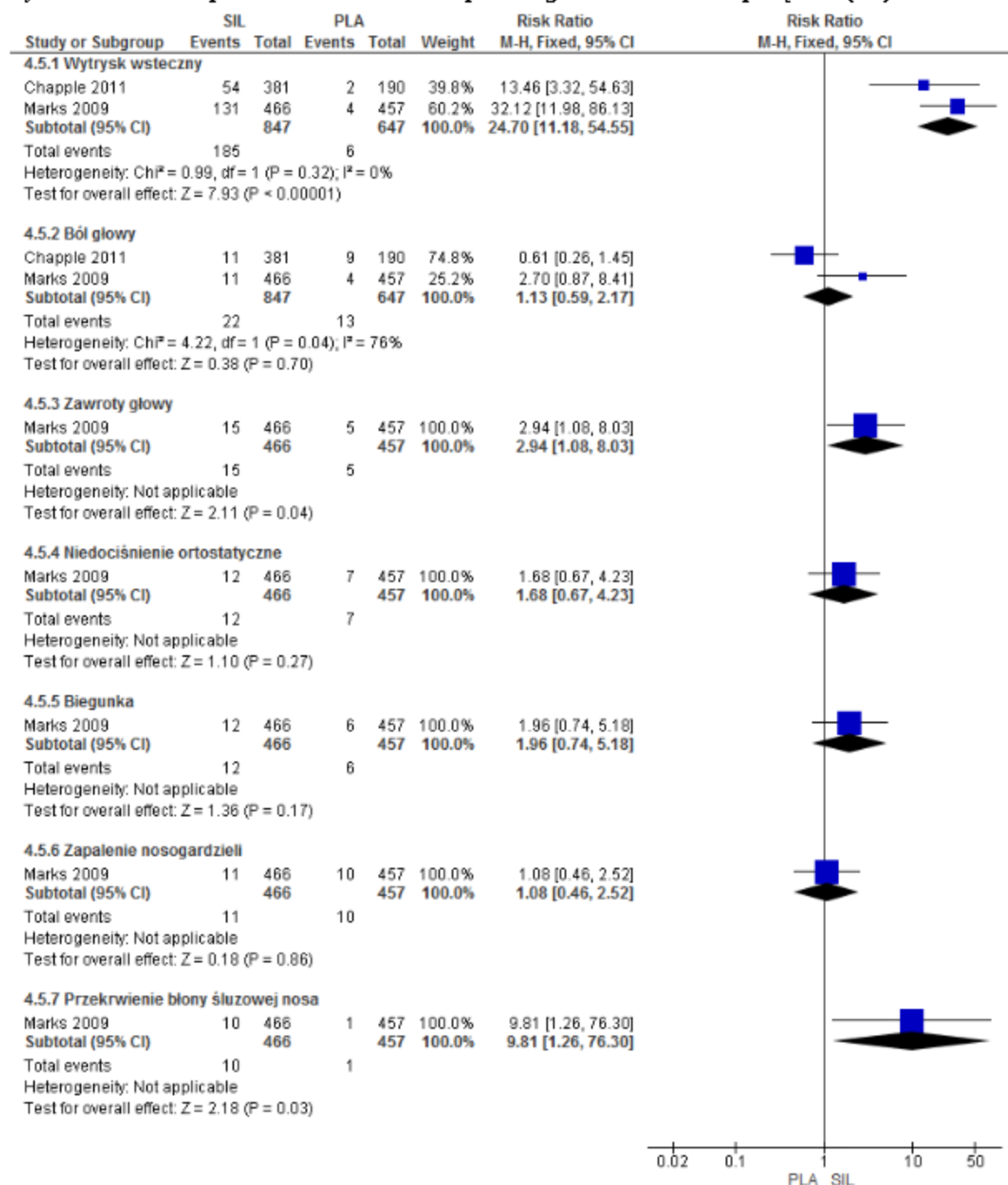
Dla parametrów RR i RD dotyczących bólu głowy oraz dla parametru RD dotyczącego wytrysku wstecznego, z powodu dużej heterogeniczności ($I^2 > 70\%$), zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla parametru RR dotyczącego wytrysku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

Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane.

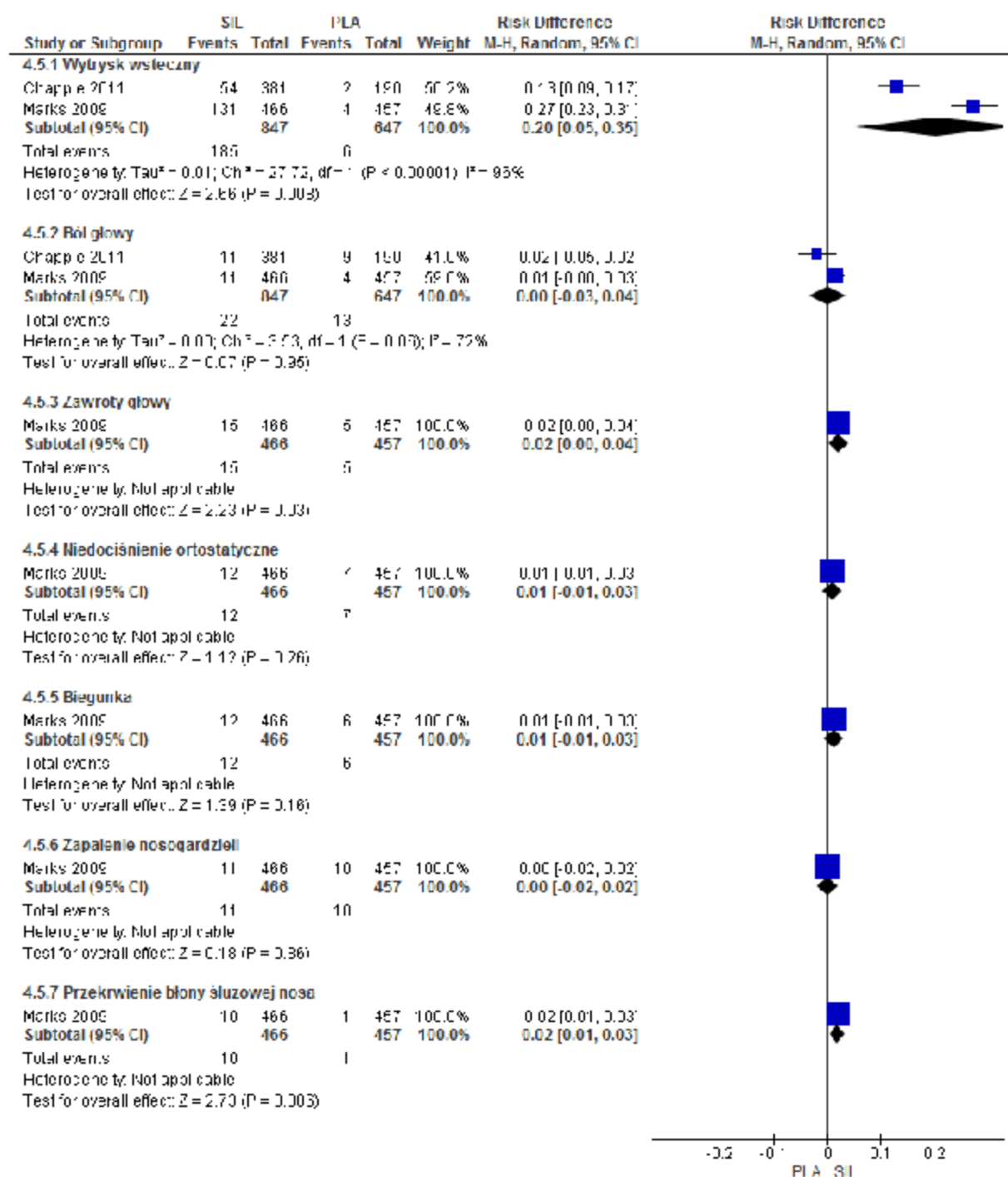
	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Wytrysk wsteczny	2	847/647	24,70 [11,18; 54,55]	<0,00001	0,20 [0,05; 0,35]*	0,008	4 [2; 18]
Ból głowy	2	847/647	1,22 [0,28; 5,28]*	ns	0,001 [-0,03; 0,04]*	ns	na
Zawroty głowy	1	466/457	2,94 [1,08; 8,03]	0,04	0,02 [0,003; 0,04]	0,03	47 [25;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

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

Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa a SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane (RR).



Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa a SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



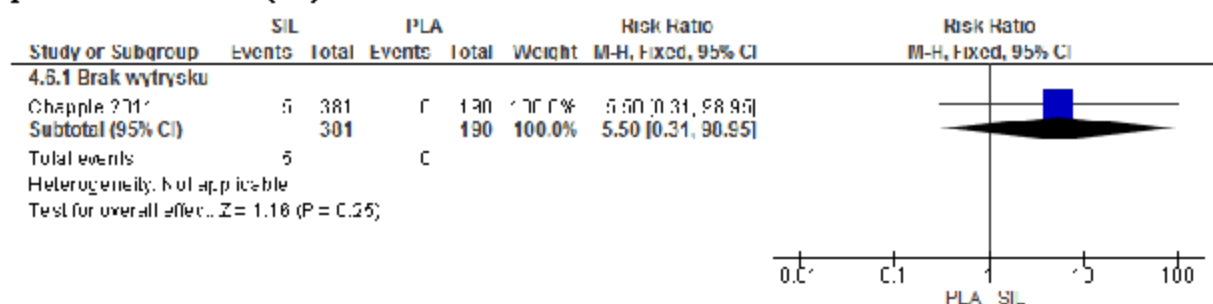
6.2.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

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

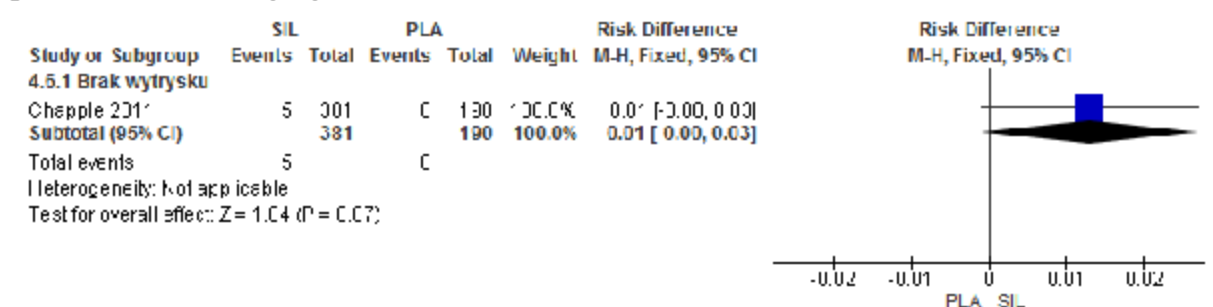
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

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

Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).



Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.2.8 Zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca

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

Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciśnienie krwi i częstość akcji serca w badaniu Chapple 2011.

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

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

SIL - sylodosyna; PLA - placebo.

6.3 Dodatkowe dowody naukowe

6.3.1 Marks 2009b

Badanie Marks 2009b²⁵ było długoterminową obserwacją chorych, którzy ukończyli badania NCT00224107 i NCT00224120 opisane w publikacji Marks 2009. Celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa sylodosyny.

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

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

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

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

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

Zgon wystąpił u 2 chorych.

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

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

Nie obserwowano zaburzeń serca związanych z leczeniem.

Według autorów badania sylodosyna była dobrze tolerowana w ciągu 9 miesięcy obserwacji chorych z umiarkowanymi do ciężkich objawami ze strony dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Sylodosyna charakteryzowała się doskonałym profilem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. W badaniu nie obserwowano zaburzeń serca związanych z leczeniem ani wydłużenia odstępu QT. Ponadto odsetek pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym był niski i zbliżony do obserwowanego dla placebo podczas randomizowanej fazy badania.

6.3.2 Osman 2015

Badanie Osman 2015²⁶ było długoterminową obserwacją chorych, którzy ukończyli badanie Chapple 2011. Celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa sylodosyny.

Do badania włączono łącznie 500 chorych, spośród których 197 było wcześniej randomizowanych do grupy sylodosyny w badaniu Chapple 2011, 204 - do grupy tamsulosyny, natomiast 99 - do grupy placebo.

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

Zdarzenia niepożądane obserwowano u 167 chorych (33,4%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: wytrysk wsteczny (45 chorych, 9,0%) i objawy grypopodobne (14 chorych, 2,8%). Pozostałe zdarzenia raportowano u <2% chorych.

Zawroty głowy wystąpiły jedynie u 0,8% chorych. Nie raportowano przypadków niedociśnienia ortostatycznego.

U 9 chorych wystąpiło łącznie 9 poważnych zdarzeń niepożądanych (1,8%), spośród których 8 zostało uznanych za niemające związku z zastosowanym leczeniem. U jednego chorego wystąpił zawał mięśnia sercowego. Chory ten był leczony sylodosyną w fazie zaślepionej badania Chapple 2011 i nie doświadczył żadnego niekorzystnego wpływu na ciśnienie krwi lub częstość rytmu serca. Z powodu braku innych czynników ryzyka zdarzenia sercowego, zdarzenie to uznano za mające prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem. Jeden pacjent zmarł z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego w trakcie fazy przedłużonej. Zdarzenie to zostało uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem.

Łącznie 13 pacjentów przerwało badanie z powodu 14 zdarzeń niepożądanych. Dwanaście spośród tych zdarzeń sklasyfikowano jako zdecydowanie, prawdopodobnie lub możliwe związane z podawaniem sylodosyny. Ośmiu pacjentów (1,6%) przerwało leczenie w fazie przedłużonej badania z powodu wytrysku wstecznego, natomiast dziewięciu pacjentów (1,8%) - z powodu braku skuteczności (dwóch pacjentów zgłaszało zarówno wytrysk wsteczny, jak i brak skuteczności). Żaden pacjent nie przerwał badania z powodu zawrotów głowy lub niedociśnienia ortostatycznego.

Nie stwierdzono żadnych zmian klinicznych w parametrach laboratoryjnych i badaniu EKG.

Bezpieczeństwo wśród chorych leczonych syldosyną w fazie przedłużonej badania było zbliżone do obserwowanego w fazie podwójnie zaślepionej.

W badaniu obserwowano znaczne zmniejszenie wyniku kwestionariusza IPSS u chorych, którzy dopiero rozpoczęli leczenie syldosyną (chorzy randomizowani do grupy placebo w randomizowanej fazie badania; średnia: -2,7, SD: 3,8). U chorych randomizowanych pierwotnie do grup syldosyny i tamsulosyny zmiana wyniku kwestionariusza IPSS była mniejsza (odpowiednio: -0,82, SD: 4,2 oraz -0,83, SD: 3,8). Poprawa wyniku kwestionariusza IPSS utrzymała się do końca okresu obserwacji. Obserwowano także poprawę jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza IPSS (największa poprawa u chorych, którzy dopiero rozpoczęli leczenie syldosyną). Nie obserwowano istotnych zmian maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}).

Według autorów wyniki 9-miesięcznej otwartej przedłużonej obserwacji badania Chapple 2011 wskazują, że stosowanie syldosyny w dawce 8 mg/d jest bezpieczne i skuteczne u mężczyzn z objawami ze strony dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Leczenie syldosyną rzadko związane było z wystąpieniem zatrotów głowy i nie było związane z wystąpieniem hipotonii ortostatycznej, w szczególności w subpopulacji chorych stosujących leki na nadciśnienie. Zaburzenia wytrysku wystąpiły u 9,0% chorych, ale były powodem przerwania leczenia jedynie u 1,6%.

7 Analiza efektywności praktycznej

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz (PubMed, Embase, The Cochrane Library) eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 12 publikacji, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.6.

Ostatecznie do przeglądu badań efektywności praktycznej sylodosyny w analizowanej populacji chorych włączono 2 badania: badanie Capogrosso 2015 i badanie SIRE (Montorsi 2016), których ogólną charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Wyniki badań włączonych do analizy efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 7.1 i 7.2, natomiast ocenę ich jakości - w rozdz. 7.3

Tab. 60. Charakterystyka badań jednoramiennych efektywności praktycznej włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, n	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Capogrosso 2015	Obserwacyjne	Prospektywne	1 ośrodek we Włoszech	137	3 miesiące	Chorzy z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	Syldosyna w dawce 8 mg/d
SIRE (Montorsi 2016)	Obserwacyjne	Prospektywne	95 ośrodków w 10 krajach Europy	1 036	24 tygodnie	Chorzy z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	Syldosyna w dawce 8 mg/d

7.1 Capogrosso 2015

Badanie Capogrosso 2015²⁷ było badaniem obserwacyjnym przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w 1 ośrodku we Włoszech. Celem badania była ocena wpływu stosowania sylodosyny w dawce 8 mg/d przez 3 miesiące na funkcjonowanie seksualne, głównie ejakulację i orgazm, w kohorcie 100 kolejnych mężczyzn aktywnych seksualnie z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu analizowano kohortę 137 aktywnych seksualnie mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, którzy zgłosili się do urologicznej przychodni akademickiej w okresie od stycznia do września 2013 roku. Wszystkim chorym przepisano sylodosynę 8 mg/d przez 3 miesiące. 37 mężczyzn wykluczono z badania ze względu na: odmowę wypełnienia kwestionariuszy (n = 22; 16,1%) lub brak rozpoczęcia leczenia sylodosyną pomimo przepisania (n = 15; 10,9%).

Do analizy włączono łącznie 100 chorych, których średni wiek wynosił 62,7 roku (SD: 12,8; zakres 30-88), zaś średni wskaźnik BMI - 25,3 kg/m² (SD: 3,3; zakres: 18,8-37).

W badaniu 72 (72%) chorych uważało, że sylodosyna skutecznie poprawia objawy ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Spośród nich 21 (30%), 26 (35,7%) i 25 (34,3%) twierdziło, że terapia była „wystarczająca”, „całkiem” i „bardzo” skuteczna. Ogółem 80 (80%) pacjentów zgłosiło, że zazwyczaj czyta ulotkę informacyjną dla pacjenta dotyczącą leku, natomiast 64 (64%) chorych zgłosiło, że przeczytali ulotkę dla sylodosyny [40 (62,5%) i 24 (37,5%) odpowiednio przed lub po przyjęciu leku]. Wśród osób, które czytają ulotki 27 (42%) chorych dokładnie odczytuje potencjalne zdarzenia niepożądane podczas stosowania leku.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane podczas trwania leczenia w badaniu.

Tab. 61. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas trwania leczenia w badaniu Capogrosso 2015.

Zdarzenie niepożądane	Zdarzenie niepożądane, n (%)	Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, n (%)
Anejakulacja	48 (48)	7 (7)
Hipospermia (subiektywnie zmniejszona objętość wytrysku)	23 (23)	0 (0)
Zmniejszenie odczuwania orgazmu	11 (11)	0 (0)
Brak odczuwania orgazmu	6 (6)	0 (0)

Zdarzenie niepożądane	Zdarzenie niepożądane, n (%)	Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, n (%)
Zaburzenia erekcji	11 (11)	0 (0)
Niski popęd płciowy	7 (7)	4 (4)
Uczucie zmniejszonej męskości	5 (5)	0 (0)
Niedociśnienie	15 (15)	2 (2)
Palpitacje	5 (5)	0 (0)
Nudności	6 (6)	2 (2)
Biegunka	3 (3)	3 (3)
Przekrwienie nosa	7 (7)	5 (5)
Suchość w ustach	2 (2)	0 (0)

62 (62%) chorych zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie dotyczące dysfunkcji seksualnych związanych z leczeniem, natomiast odpowiednio 34 (34%) i 11 (11%) chorych zgłosiło co najmniej dwa i więcej niż dwie takie zdarzenia. Anejakulację lub hipospermię zgłosiło 71 (71%) chorych. 17 (17%) chorych obserwowało zmniejszenie lub brak odczuwania orgazmu. Zaburzenia erekcji, niski popęd płciowy lub uczucie zmniejszonej męskości zgłosiło 23 (23%) chorych. Wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania leczenia utrzymywały się po odstawieniu leku. Przerwanie leczenia z powodu anejakulacji obserwowano u 7 chorych (7%).

Łącznie 28 (28%) chorych przerwało leczenie, w tym 23 (82,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych podczas stosowania leczenia oraz 5 (17,9%) z powodu nieskuteczności terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania w zakresie zmiany wyników kwestionariuszy *International Prostate Symptom Score* (IPSS; opis kwestionariusza w aneksie 14.7) i *International Index of Erectile Function – Orgasmic Function* (IIEF-OF; pytanie 9 i 10 kwestionariusza, maksymalna liczba punktów: 30, większa wartość odzwierciedla lepszą kontrolę objawów).

Tab. 62. Wyniki badania Capogrosso 2015 w zakresie zmiany wyników kwestionariuszy IPSS i IIEF.

	Wynik na początku badania	Wynik na koniec badania	p (95%CI)
IPSS			
Średnia (SD)	16,1 (7,2)	10,9 (6,3)	<0,01 (9,6-12,2)
Zakres	11-35	0-26	
IPSS – przechowywanie moczu			

	Wynik na początku badania	Wynik na koniec badania	p (95%CI)
Średnia (SD)	7,0 (3,7)	4,6 (3,0)	<0,01 (4,0-5,3)
Zakres	4-15	0-12	
IPSS - oddawanie moczu			
Średnia (SD)	9,1 (4,9)	6,3 (4,5)	<0,01 (5,4-7,2)
Zakres	6-20	0-18	
IIEF - funkcje orgazmu			
Średnia (SD)	4,2 (1,7)	2,0 (1,7)	<0,01 (1,6-2,3)
Zakres	1,0-5,0	1,0-5,0	
IIEF-Q9 - częstość ejakulacji			
Średnia (SD)	4,2 (1,7)	2,0 (1,7)	<0,01 (1,6-2,3)
Zakres	1,0-5,0	1,0-5,0	
IIEF-Q10 - częstość orgazmu			
Średnia (SD)	4,2 (1,7)	3,6 (1,8)	<0,01 (3,3-4,0)
Zakres	1,0-5,0	1,0-5,0	

W badaniu pacjenci wykazali znaczną całkowitą poprawę wyników kwestionariusza IPSS (zarówno wyniku całkowitego, jak i wyników dotyczących zarówno przechowywania, jak i oddawania moczu; $p < 0,01$). Znaczący spadek zaobserwowano zarówno dla wyników IIEF-Q9 (częstość ejakulacji), jak i IIEF-Q10 (częstość orgazmu) ($p < 0,001$).

Zmniejszenie wyniku domeny IIEF-OF zaobserwowano u 64 (64%) chorych. 63 (63%) chorych zgłosiło zmniejszenie wyniku IIEF-Q9, przy jednoczesnym zmniejszeniu IIEF-Q10 u 20 (31,7%) chorych. U 21 (21%) chorych obserwowano zmniejszenie wyniku IIEF-Q10, a spośród nich 20 (95,2%) chorych zgłosiło również na jednoczesną redukcję wyniku IIEF-Q9.

Pacjenci ze zmniejszeniem wyników IIEF-Q9 i/lub IIEF-Q10 byli istotnie statystycznie młodszy w porównaniu z tymi, którzy nie wykazali spadku w obu pytaniach (zmniejszenie wyników IIEF-Q9 i IIEF-Q10 - średni wiek 59 lat, zmniejszenie wyniku IIEF-Q9 lub IIEF-Q10 - średni wiek 61,4 roku, brak zmniejszenie wyników IIEF-Q9 lub IIEF-Q10 - średni wiek 67,1 roku; $p=0,02$).

Wyniki badania potwierdziły, że stosowanie silodosyny w dawce 8 mg przez 3 miesiące jest wysoce skuteczne w poprawie objawów ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u aktywnych seksualnie mężczyzn w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Zgodnie z wnioskami autorów badania im młodszy pacjent, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń wytrysku/orgazmu, co sugeruje potrzebę dokładnego dostosowania leczenia, zwłaszcza podczas przepisywania wysoce selektywnych α 1-blokerów młodym mężczyznom.

7.2 SIRE (Montorsi 2016)

Badanie SIRE²⁸ było międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniem klinicznym fazy IV przeprowadzonym w 95 ośrodkach w 10 krajach Europy. Do badania włączono mężczyzn w wieku ≥ 60 lat z umiarkowanymi/ciężkimi objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (IPSS ≥ 12 na początku badania). Chorzy przyjmowali sylodosynę w dawce 8 mg/d przez 24 tygodnie.

Do badania włączono łącznie 1 036 chorych, którzy byli leczeni analizowanym lekiem. Średni wiek chorych wynosił 67,8 roku (SD: 5,7), zaś czas od diagnozy - 3,6 roku (SD: 4,0). Średni wynik IPSS chorych na początku badania wynosił 18,9 pkt (SD: 5,0), w tym 397 chorych (38,3%) zgłosiło ciężkie objawy (IPSS ≥ 20 pkt). Średnie wyniki IPSS dotyczące przechowywania i oddawania moczu wynosiły odpowiednio 8,0 pkt (SD: 2,7) i 10,9 pkt (SD: 3,5). Łącznie 689 chorych (66,5%) było w większości niezadowolonych, nieszczęśliwych lub czuło się okropnie na początku badania, zgodnie z pytaniem 8 kwestionariusza IPSS (średni wynik dla pytania 8 IPSS: 4,0 pkt (SD: 1,2)).

W kwestionariuszu *International Continence Society-male* (ICS-male; 22 pytania oceniające 20 objawów ze strony dróg moczowych, w tym dla 19 również stopień uciążliwości, 7 pytań dotyczących jakości życia i 4 części oceniające funkcje seksualne; większy wynik odzwierciedla cięższe lub bardziej uciążliwe objawy)²⁹ na początku badania, najczęstszymi objawami były: zmniejszony strumień, drybling moczu, niepełne opróżnianie, przerywanie opróżniania, pilność opróżnienia i trudności w rozpoczęciu oddawania moczu. Najbardziej uciążliwymi objawami były: nykturia, częstotliwość oddawania moczu, zmniejszony strumień, pilność opróżnienia, drybling moczu i niepełne opróżnianie.

Średnia częstość oddawania moczu zgłoszona w *frequency/volume chart* (FVC) w okresie 24-godzinnym wynosiła 10,7 razy (SD: 3,1), z czego 2,4 razy (SD: 1,1) w okresie nocnym. Łącznie 586 (56,6%) chorych zgłaszało częstość oddawania moczu ≥ 9 na dobę. Łącznie 372 chorych miało nykturię (co najmniej 2 nocne oddawania moczu) na początku badania, w tym 113 chorych - z wielomocz nocny.

Łącznie 209 chorych (20,2%) przyjmowało co najmniej jeden poprzedni lek na LUTS, który stanowiły głównie α -blokery (16,5%), inhibitory 5-alfa-reduktazy (4,7%) i izofolecniactwo (1,6%). Najczęściej zgłaszanym zaburzeniem urologicznym/seksualnym na początku badania było zaburzenie erekcji (15,5%),

Łącznie 766 pacjentów (77,1%) z populacji FAS (*Full Analysis Set*, N=1 036) i 655 pacjentów (79,9%) z populacji PP (*Per Protocol*, chorzy bez większych odstępstw od protokołu) odpowiadało na leczenie po zakończeniu badania.

Łącznie 803 pacjentów (80,8%) z populacji FAS zgłosiło spadek w stosunku do wartości wyjściowej >3 pkt w całkowitym wyniku IPSS. Średni (SD) całkowity wynik IPSS zmniejszył się z 18,9 (4,9) przy wizycie 2 do 10,6 (6,0) na końcu badania, co odpowiada spadkowi o 8,3 (6,1). Średnia (SD) dla podskali IPSS dotyczącej przechowywania moczu zmniejszyła się z 8,1 (2,7) do 4,9 (2,8) [-3,2 [3,0]], natomiast dla podskali IPSS dotyczącej oddawania moczu - zmniejszyła się z 10,8 (3,6) do 5,7 (3,9; -5,1 [4,1]). Średnia (SD) wyniku IPSS dotyczącego jakości życia zmniejszyła się z 4,0 (1,2) do 2,2 (1,4; -1,8 [1,5]). Wszystkie te zmiany w stosunku do wartości początkowych były istotne statystycznie ($p < 0,001$).

Nykturię ocenianą w pytaniu 7 kwestionariusza IPSS raportowano u 85,7% chorych na początku badania i 52,4% chorych na koniec badania.

Około połowa pacjentów odnotowała poprawę w zakresie częstotliwości i uciążliwości objawów na podstawie kwestionariusza *International Continence Society-male* (ICS-male): obserwowano poprawę częstotliwości między innymi w przypadku zmniejszonego strumienia, dryblingu moczu i niepełnego opróżniania, a także poprawę uciążliwości w przypadku nykturii, częstotliwości i zmniejszonego strumienia (wszystkie $p < 0,001$).

Dane dotyczące moczu na podstawie *frequency/volume chart* (FVC) na początku badania i po jego zakończeniu były dostępne dla 535 chorych. Średnia częstość oddawania moczu w okresie 24-godzinnym, w dzień i w nocy zmniejszyła się odpowiednio z 10,7 (SD: 3,1), 8,4 (SD: 2,6) i 2,4 (SD: 1,1) do 9,3 (SD: 2,9), 7,5 (SD: 2,4) i 2,0 (SD: 1,0) na koniec badania.

Średnia całkowita, dzienna i nocna objętość oddawanego moczu wzrosła odpowiednio z odpowiednio 173,3 ml (SD: 51,3), 165,8 ml (SD: 48,3) i 205,6 ml (SD: 84,9) do odpowiednio 183,3 ml (SD: 55,4), 177,2 ml (SD: 55,7) i 212,2 ml (SD: 83,8) ml (wszystkie zmiany od wartości początkowych: $p < 0,05$).

Stosowanie sylodosyny związane było ze zmniejszeniem częstości oddawania moczu w nocy u chorych z nykturią. Nykturia nie występowała po leczeniu u 44% pacjentów bez wielomoczu nocnego oraz u 26% pacjentów z wielomoczem nocnym.

Łącznie 74,2% chorych zgłosiło zadowolenie z leczenia (satysfakcję z leczenia oceniano przy pomocy kwestionariusza *Patient Perception of Study Medication*; PPSM).

Łącznie obserwowano 587 zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania leczenia u 366 chorych (35,3%). Zgon wystąpił u 2 chorych (0,2%), ale został uznany za niemający związku z zastosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowano łącznie u 278 chorych (26,8%), natomiast zdarzenie niepożądane powodujące przerwanie leczenia - u 77 chorych (7,4%).

Jedynym poważnym zdarzeniem, które zostało uznane za mające związek z zastosowanym leczeniem, były zawroty głowy.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi mającymi związek z zastosowanym leczeniem były zaburzenia ejakulacji obserwowane u 185 chorych (17,9%). Inne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły z częstością $\geq 1\%$ pacjentów to: zawroty głowy (1,9%), zaburzenia erekcji (1,5%), biegunka (1,3%) i ból głowy (1,0%). Choć zaburzenia ejakulacji były najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi powodującymi przerwanie leczenia, to obserwowano je jedynie u 25 chorych (2,4%). Łącznie 5 chorych (0,5%) zgłosiło ostre zatrzymanie moczu niezwiązane z badanym lekiem. Zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia i zabiegu chirurgicznego.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane podczas trwania leczenia w badaniu.

Tab. 63. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas trwania leczenia u $\geq 0,5\%$ chorych w badaniu SIRE

Zdarzenie niepożądane	n	%
ZN związane z leczeniem	278	26,8
Zaburzenia ucha i błędnika		
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	7	0,7
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
Biegunka	13	1,3
Suchość w ustach	6	0,6
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	20	1,9
Ból głowy	10	1,0
Zaburzenia psychiczne		
Anorgazmia	7	0,7
Spadek libido	5	0,5
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Zaburzenia ejakulacji	185	17,9
Zaburzenia erekcji	16	0,5
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Przekrwienie błony śluzowej nosa	6	0,6
Zaburzenia naczyniowe		
Nie docięnienie	7	0,7

Nie obserwowano istotnych zmian w spoczynkowym ciśnieniu krwi i częstości rytmu serca i żaden chory nie przerwał leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub EKG. Obserwowano przestrzeganie zaleceń lekarskich w 96,8% (SD: 11,1), a łącznie 154 chorych (14,9%) przerwało leczenie. Główne przyczyny przerwania leczenia to: zdarzenia niepożądane (7,4%), decyzja chorego (4,5%) i utrata z obserwacji (1,2%).

Nie stwierdzono znaczącej różnicy w odsetku osób odpowiadających na leczenie po stratyfikacji chorych według wieku, współistniejących chorób układu krążenia i cukrzycy, stosowania leków przeciwnadciśnieniowych i nasilenia objawów wyjściowych. Obserwowano większe odsetki odpowiedzi u chorych wcześniej nieleczonych (79,3 vs 68,5%; $p < 0,001$). Większy odsetek zdarzeń niepożądanych podczas stosowania leczenia, które zostały uznane za związane z leczeniem obserwowano u chorych < 65 lat w porównaniu z chorymi w wieku ≥ 75 lat (odpowiednio 33,8 vs 22,7%; $p < 0,01$). Zaburzenia ejakulacji raportowano u 19,6% i 7,3% chorych odpowiednio w wieku < 75 i ≥ 75 lat w populacji SAF (chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku).

Stosowanie sylodosyny w badaniu związane było z poprawą objawów ze strony dolnych dróg moczowych u trzech na czterech chorych, w tym objawów dotyczących oddawania moczu i przechowywania, nykturii i jakości życia. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania leczenia były zaburzenia ejakulacji, które jednak prowadziły do przerwania leczenia tylko u niewielkiego odsetka chorych. Leczenie sylodosyną charakteryzowało się korzystnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego nawet u chorych z chorobami współistniejącymi i poddawanych jednocześnie leczeniu na nadciśnienie.

7.3 Ocena jakości badań

Do oceny badań jednoramiennych włączonych do niniejszej analizy zastosowano skalę NICE.

Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy efektywności praktycznej sylodosyny charakteryzowały się umiarkowaną jakością (5/8 pkt i 7/8 pkt w skali NICE odpowiednio dla badań Capogrosso 2015 i SIRE). Szczegółową ocenę badań przedstawia poniższa tabela.

Tab. 64. Ocena jakości badań jednoramiennych w g skali NICE.

Pytanie	Capogrosso 2015	SIRE (Montorsi 2016)
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak

Pytanie	Capogrosso 2015	SIRE (Montorsi 2016)
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie można stwierdzić	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	5/8	7/8

8 Dodatkowe dowody naukowe zidentyfikowane przez AOTMiT

8.1 Cho 2018

Celem badania Cho 2018³⁰ była ocena skuteczności i bezpieczeństwa u chorych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Badanie Cho 2018 to prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy IV, w którym włączono mężczyzn w wieku ≥ 50 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, nokturią (≥ 2 zdarzenia w nocy), z wynikiem kwestionariusza IPSS ≥ 8 oraz wynikiem dotyczącym jakości życia ≥ 3 punktów. Chorzy włączeni do badania przyjmowali sylodosynę w dawce 8 mg raz dziennie przez 12 tygodni.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła zmiana epizodów nokturii.

Ostatecznie w badaniu wzięło udział 135 chorych. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 118 chorych (wykluczono 17 chorych dla których wyniki bezpieczeństwa nie zostały potwierdzone).

W analizie skuteczności przedstawiono wyniki dla 112 chorych (populacja FAS, ang. *full analysis set*), z wyłączeniem 6 chorych ze względu na brak danych. W analizie *per-protocol* (PP) uwzględniono 65 chorych, którzy ukończyli 12-tygodniowy okres badania bez znacznym naruszeń.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę chorych w badaniu Cho 2018.

Tab. 65. Charakterystyka chorych w badaniu Cho 2018.

Charakterystyka	N	Średnia (SD)	Mediana
Wiek, lata	118	64,01 (7,36)	63,00
Wzrost, cm	118	167,37 (5,58)	167,00
Waga, kg	118	66,12 (9,28)	65,00
Czas od diagnozy BPH	115	2,14 (3,56)	0,33
PSA, ng/ml	116	1,58 (1,14)	1,27
Nokturia (w 3-dniowym dzienniku)	112	2,86 (0,90)	2,70
Wyniki kwestionariusza IPSS			
Wynik całkowity	112	19,62 (6,48)	19,00
Wynik podskali dotyczący przechowywania moczu (pytania 2, 4, 7)	112	8,04 (2,92)	7,00
Wynik podskali dotyczący	112	8,86 (3,82)	9,00

Charakterystyka	N	Średnia (SD)	Mediana
oddawania moczu (pytania 3, 5, 6)			
Wynik podskali dotyczący oddawania moczu (pytanie 1)	112	2,72 (1,67)	3,00
Jakość życia	112	4,13 (0,79)	4,00

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności (w zakresie występowania nokturii oraz zmiany wyników kwestionariusza IPSS) oraz wyniki bezpieczeństwa w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych.

Zarówno po 4, jak i po 12 tygodniach leczenia sylodosyną obserwowano istotną statystycznie redukcję liczby zdarzeń nokturii zarówno w przypadku analizy FAS (4 tygodnie: -0,90 (SD=0,94), $p<0,0001$; 12 tygodni: -1,12 (SD=1,05), $p<0,0001$), jak i analizy PP (4 tygodnie: -0,86 (SD=0,79), $p<0,0001$; 12 tygodni: -1,22 (SD=0,94), $p<0,0001$) - patrz poniższa tabela.

Tab. 66. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Cho 2018. Liczba zdarzeń nokturii.

	FAS (N=112)	PP (N=65)
Wartość początkowa (SD)	2,86 (0,90)	2,83 (0,90)
4 tydzień (SD)	1,98 (0,94)	1,97 (0,94)
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia (SD), p	-0,90 (0,94), $p<0,0001$	-0,86 (0,79), $p<0,0001$
12 tydzień (SD)	1,74 (0,95)	1,62 (0,85)
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia (SD), p	-1,12 (1,05), $p<0,0001$	-1,22 (0,94), $p<0,0001$

Obserwowano również istotną statystycznie zmianę u chorych leczonych sylodosyną w zakresie następujących punktów końcowych:

- zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza IPSS: -7,93 (SD=6,75), $p<0,0001$;
- zmiana wyniku w podskali kwestionariusza IPSS dotyczącego oddawania moczu (pytania 3, 5, 6): -3,41 (SD=3,64), $p<0,0001$;
- zmiana wyniku w podskali kwestionariusza IPSS dotyczącego oddawania moczu (pytania 1): -1,29 (SD=1,51), $p<0,0001$;

- zmiana wyniku w podskali kwestionariusza IPSS dotyczącego przechowywania moczu (pytania 2, 4, 7): -3,22 (3,22), $p < 0,0001$;
- zmiana jakości życia w kwestionariuszu IPSS: -1,26 (SD=1,29), $p < 0,0001$.

W przypadku analizy FAS, 65,18% (73 chorych) uzyskało co najmniej 25% redukcję częstości występowania nokturii oraz 63,39% (71 chorych) uzyskało redukcję wyniku kwestionariusza IPSS. W analizie PP odsetki te wyniosły odpowiednio 73,85% i 72,31%.

Zdarzenia niepożądane u chorych leczonych sylodosyną występowały u 23 chorych (19,5%). Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny. Odnotowano tylko jedno poważne zdarzenie niepożądane (zdarzenie niezwiązane z badanym lekiem).

Autorzy badania wskazują, że antagoniści receptorów α_1 -adrenergicznych odgrywają dużą rolę w leczeniu nokturii u chorych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Stwierdzono również, że **sylodosyna stanowi bezpieczną opcję leczenia pozwalającą na poprawę jakości życia u chorych z BPH i nokturią.**

8.2 Villa 2018

Celem badania Villa 2018³¹ było podsumowanie obecnych dowodów dotyczących stosowania sylodosyny poprzez analizę najnowszych publikacji. Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w bazach PubMed i Web of Science. Włączono badania w języku angielskim opublikowane w latach 2007-2010.

Autorzy badania Villa 2018 wskazują na cztery prospektywne, podwójnie zaślepienie randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w celu porównania skuteczności sylodosyny z placebo i tamsulosyną w leczeniu LUTS w przebiegu BPH (w tym badania Chapple 2011i Marks 2009 włączone do niniejszego przeglądu). W zidentyfikowanych badaniach chorzy przyjmowali sylodosyną w dawce 8 mg prze 14 tygodniu, a komparator dla sylodosyny stanowiła tamsulosyna (w dawce 0,4 mg lub 0,2 mg) i/lub placebo.

Wyniki badań wskazują, że sylodosyna jest istotna w leczeniu chorych z LUTS/BPH, a jej skuteczność jest porównywalna ze skutecznością tamsulosyny w zakresie redukcji wyniku kwestionariusza IPSS, wyników podskal kwestionariusza IPSS dotyczących przechowywania i oddawania moczu, a także w zakresie poprawy maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}). Wyniki badań długoterminowych wskazują na dalszą poprawę w zakresie całkowitego wyniku kwestionariusza IPSS u chorych kontynuujących leczenie sylodosyną (po fazie randomizowanej badań), w szczególności u chorych przyjmujących wcześniej placebo w porównaniu do chorych leczonych uprzednio sylodosyną i tamsulosyną.

Dostępne dowody naukowe wskazują na ogólną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sylodosyny w leczeniu chorych z umiarkowanymi do ciężkich LUTS w przebiegu BPH.

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Zidentyfikowano komunikat nadesłany do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) dotyczący związku sylodosyny (Urorec®) ze śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS). Zgodnie z komunikatem niedawno scharakteryzowany stan chirurgiczny określany jako „śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki” (IFIS) był obserwowany podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów leczonych obecnie lub w przeszłości tamsulosyną, oraz w rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych przy zastosowaniu innych antagonistów receptorów α 1-adrenergicznych, takich jak alfuzosyna i doksazosyna. Podczas badań klinicznych nad skutecznością sylodosyny zaobserwowano jeden przypadek śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki, natomiast po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu w Japonii, w maju 2006 roku, zgłoszono 12 przypadków tego zespołu, co wskazuje, że sylodosyna jest również związana z przypadkami IFIS. W czasie oceny przedoperacyjnej zespół chirurgów-okulistów i zespół operacyjny powinien ustalić, czy pacjenci zakwalifikowani do operacji zaćmy są lub byli wcześniej leczeni sylodosyną, w celu zapewnienia dostępności odpowiednich środków zaradczych w razie wystąpienia IFIS podczas operacji.³²

9.2 Europejska Agencja Leków

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.³³

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.³⁴

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sylodosynę odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report*³⁵ prowadzonej przez EMA – dostęp 03.06.2020 r.

Tab. 67. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących syldosynę.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	38	0	38
Zaburzenia serca	73	16	89
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	2	4
Zaburzenia ucha i błędnika	22	12	34
Zaburzenia endokrynologiczne	7	0	7
Zaburzenia oka	43	19	62
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	138	82	221*
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	140	71	211
Zaburzenia wątroby	54	0	54
Zaburzenia układu immunologicznego	12	3	15
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	32	7	39
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	82	48	130
Nieprawidłowe wyniki badań	103	38	141
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	39	4	43
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	48	14	62
Choroby nowotworowe	37	3	40
Zaburzenia układu nerwowego	225	100	325
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	0	2	2
Zaburzenia psychiczne	68	30	98
Zaburzenia nerek i układu moczowego	76	48	124
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	180	99	279
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	120	61	181
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	144	26	170
Sytuacje społeczne	1	2	3
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	5	4	9

Ro dzaj zdarzenia	Licz ba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Licz ba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia naczyniowe	92	17	109
Łącznie	1 088	362	1 451

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 03.06.2020 r.; * w 1 przypadku nie sprecyzowano osoby zgłaszającej.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących syldosynę odnalezione w bazie *VigiAccess*^{TM36} prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center – dostęp 03.06.2020 r.

Tab. 68. WHO Uppsala Monitoring Center – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących syldosynę.

Ro dzaj zdarzenia	Zgłoszona licz ba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	45
Zaburzenia serca	122
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	5
Zaburzenia ucha i błędnika	62
Zaburzenia endokrynologiczne	4
Zaburzenia oka	142
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	784
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	610
Zaburzenia wątroby	43
Zaburzenia układu immunologicznego	24
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	99
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	183
Nieprawidłowe wyniki badań	247
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	50
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	143
Choroby nowotworowe	28
Zaburzenia układu nerwowego	964
Problemy związane z produktem	10

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia psychiczne	246
Zaburzenia nerek i układu moczowego	295
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1 476
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	521
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	373
Sytuacje społeczne	7
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	20
Zaburzenia naczyniowe	262
Łącznie	5 289

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 03.06.2020 r.

10 Ograniczenia

Do analizy włączono 7 randomizowanych badań klinicznych (11 publikacji pełnotekstowych). W badaniu Chapple 2011 sylodosynę porównywano bezpośrednio z tamsulosyną i placebo, w badaniach Pande 2014, Natarajan 2015 i Ariwicaksono 2019 - z tamsulosyną, w badaniach Manjunatha 2016 i Manohar 2017 - z tamsulosyną i alfuzosyną, natomiast w badaniu Marks 2009 - z placebo. W ramach dodatkowych dowodów naukowych (rozdz. 6.3) przedstawiono wyniki przedłużonych obserwacji chorych po zakończeniu badań: Marks 2009 (badań NCT00224107 i NCT00224120; publikacja Marks 2009b) i Chapple 2011 (publikacja Osman 2015), podczas której wszyscy włączeni chorzy otrzymywali sylodosynę w dawce 8 mg/d.

Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównywano sylodosynę z doksazosyną, ani badań oceniających stosowanie sylodosyny w dawce 4 mg/d w subpopulacji pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLCR \geq 30 do $<$ 50 ml/min).

Analizę przedstawiono w zakresie porównania sylodosyny z tamsulosyną (skuteczność i bezpieczeństwo) i placebo (bezpieczeństwo). Nie przedstawiono danych dla porównania z alfuzosyną (badania Manjunatha 2016 i Manohar 2017).

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

W badaniach analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu Chapple 2011 do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*, natomiast do analizy bezpieczeństwa - wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu Pande 2014 do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną skuteczności, natomiast do analizy bezpieczeństwa - wszystkich chorych randomizowanych. W badaniu Manohar 2017 skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u 93/103 chorych w grupie sylodosyny, 89/103 chorych w grupie tamsulosyny i 87/103 chorych w grupie alfuzosyny (pozostali chorzy zostali utraceni z obserwacji lub wycofali się z powodu zdarzeń niepożądanych). W badaniach Marks 2009 i Manjunatha 2016 do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych randomizowanych. W badaniu Natarajan 2015 nie podano informacji w jakiej populacji oceniano skuteczność i bezpieczeństwo.

Obserwowano różnice w kryteriach włączenia chorych. Do badań Chapple 2011 i Marks 2009 włączono chorych z wynikiem kwestionariusza IPSS \geq 13 pkt, do badań Pande 2014 i Natarajan 2015 - $>$ 7 pkt, do badań Manjunatha 2016 i Ariwicaksono 2019 - \geq 8 pkt, natomiast do badania Manohar 2017 chorych z nieznacznymi lub umiarkowanie nasilonymi dolegliwościami wg IPSS (IPSS \leq 19 pkt).

Ze względu na raportowanie różnych punktów końcowych, w niektórych przypadkach nie było możliwe przeprowadzenie metaanaliz dla porównania skuteczności leczenia sylodosyną i tamsulosyną.

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

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

Brak podanych odchyłeń standardowych m.in. dotyczących zmian wyników dla podskal kwestionariusza IPSS dotyczących przechowywania i oddawania moczu w poszczególnych grupach w badaniu Chapple 2011, a także zmian wyników dotyczących skuteczności w badaniach Natarajan 2015 i Ariwicaksono 2019 uniemożliwia analizę porównawczą. W analizie przedstawiono zatem wyniki dostępne w publikacjach z badań. Dodatkowo w badaniu Ariwicaksono 2019 przedstawiono wyniki w zakresie dwóch punktów końcowych w postaci median (z zakresem wartości minimalnych i maksymalnych), a w pozostałych publikacjach w postaci średnich, co również uniemożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej.

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

W badaniu Manohar 2017 wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla trzech punktów czasowych (1 tydzień, 4 tygodnie, 12 tygodni) jako liczbę chorych z danym zdarzeniem niepożądanym pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi. Z uwagi na możliwość wystąpienia kilku zdarzeń tego samego typu u jednego chorego w różnych punktach czasowych niemożliwe jest uwzględnienie liczby chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie w całym okresie trwania badania. Z tego względu wyniki badania Manohar 2017 przedstawiono w formie opisowej i nie włączono ich do analizy ilościowej.

W badaniu Manjunatha 2016 zaburzenia ejakulacji wystąpiły u 9 chorych (30%) w grupie sylodosyny. Nie podano informacji o liczbie chorych z tym zdarzeniem w grupie tamsulosyny, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania. W badaniu Natarajan 2015 ból głowy lub niedociśnienie ortostatyczne wystąpiły u 3 chorych (10,3%) w grupie tamsulosyny. W grupie sylodosyny nie obserwowano niedociśnienia ortostatycznego. Nie podano informacji o liczbie chorych z bólem głowy w grupie sylodosyny, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania.

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

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

11 Dyskusja

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

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

Ze względu na dużo większy udział tamsulosyny w rynku niż udział doksazosyny (63% vs 33%) oraz zbliżoną skuteczność obu leków zgodnie z wytycznymi *European Association of Urology* i *American Urological Association*, jako główny komparator dla sylodosyny uznano tamsulosynę, podczas gdy doksazosyna stanowiła komparator alternatywny (dodatkowy). W przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie sylodosyny w bezpośrednim porównaniu z tamsulosyną nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w porównaniu z doksazosyną na podstawie porównania pośredniego.

Do analizy włączono 7 randomizowanych badań klinicznych (11 publikacji pełnotekstowych). W badaniu Chapple 2011 sylodosynę porównywano bezpośrednio z tamsulosyną i placebo, w badaniach Pande 2014, Natarajan 2015 i Ariwicaksono 2019 - z tamsulosyną, w badaniach Manjunatha 2016 i Manohar 2017 - z tamsulosyną i alfuzosyną, natomiast w badaniu Marks 2009 - z placebo. W ramach dodatkowych dowodów naukowych (rozdz. 6.3) przedstawiono wyniki przedłużonych obserwacji chorych po zakończeniu badań: Marks 2009 (badań NCT00224107 i NCT00224120; publikacja Marks 2009b) i Chapple 2011 (publikacja Osman 2015), podczas której wszyscy włączeni chorzy otrzymywali sylodosynę w dawce 8 mg/d.

Badania włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). Jakość

badania Chapple 2011 i Manjunatha 2016 oceniono na 3 punkty, jakość badania Pande 2014 – na 2 punkty, jakość badania Natarajan 2015 – na 1 punkt, natomiast jakość badań Marks 2009 i Manohar 2017 – na 5 punktów, a badania Ariwicaksono 2019 – na 4 punkty. Krytyczna ocena badania Chapple 2011 wynikała z braku opisu metod zaślepienia oraz braku podania przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach. Krytyczna ocena badania Pande 2014 wynikała z przeprowadzenia badania metodą pojedynczo ślepej próby oraz z braku podania przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach. Krytyczna ocena badania Manjunatha 2016 wynikała z braku zaślepienia. Krytyczna ocena badania Natarajan 2015 wynikała z braku opisu metod randomizacji, braku zaślepienia pacjentów oraz braku opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Krytyczna ocena badania Ariwicaksono 2019 wynikała z braku opisu metod randomizacji.

Analiza badań włączonych do analizy w większości wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego zgodnie ze skalą Cochrane. Wysokie ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenie zaślepienie badaczy i pacjentów dla badań Natarajan 2015 i Manjunatha 2016 oraz w domenie niekompletne dane zaadresowane dla badania Pande 2014.

Do badań uwzględnionych w analizie włączono łącznie 2 462 chorych, w tym 1 065 chorych randomizowanych do grup syldosyny. Okres obserwacji w badaniach wynosił 12 tygodni.

W badaniach wykazano zbliżoną skuteczność syldosyny w dawce 8 mg podawanej raz dziennie i tamsulosyny w dawce 0,4 mg/d, w szczególności w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza IPSS (metaanaliza wyników 4 badań: MD=-0,08 pkt [95%CI: -0,71; 1,16], p=ns; w badaniu Ariwicaksono 2019 brak wyników w postaci zmiany - mediana wyniku kwestionariusza IPSS po 12 tyg. leczenia: 10 vs 9, p=ns), odpowiedzi na leczenie na podstawie IPSS (Chapple 2011: RR=1,02 [95%CI: 0,92; 1,13], p=ns; Pande 2014: RR=1,04 [95%CI: 0,65; 1,66], p=ns), zmiany wyników podskal kwestionariusza IPSS dotyczących przechowywania i oddawania moczu (Chapple 2011: odpowiednio -2,5 pkt vs -2,4 pkt, p=ns oraz -4,5 pkt vs -4,2 pkt, p=ns) oraz zmiany wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza IPSS (badanie Manjunatha 2016, p=ns dla wszystkich pytań).

Dodatkowo wykazano porównywalną zmianę maksymalnego przepływu cewkowego Q_{max} (Chapple 2011: 3,77 ml/s vs 3,53 ml/s, p=ns; metaanaliza wyników badań Manjunatha 2016 i Manohar 2017: MD=-0,08 ml/s [95%CI: -3,09; 2,94], p=ns, w badaniu Ariwicaksono 2019 brak wyników w postaci zmiany maksymalnego przepływu cewkowego mediana Q_{max} po 12 tyg. leczenia: 11,9 vs 12,1, p=ns), porównywalną częstość odpowiedzi na leczenie na podstawie Q_{max} (Chapple 2011: RR=1,004 [95%CI: 0,86; 1,17], p=ns), a także porównywalne zmiany objętości wydalanego moczu (Manohar 2017: MD=0,49 ml [95%CI: -15,09; 16,07], p=ns) i moczu zalegającego po mikcji (metaanaliza wyników badań Pande 2014 i Manohar 2017: MD=-6,27 ml [95%CI: -15,44; 2,90], p=ns).

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

Profil bezpieczeństwa sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz dziennie był zbliżony do obserwowanego dla tamsulosyny w dawce 0,4 mg/d. W grupie sylodosyny obserwowano jednak istotnie statystycznie większą częstość występowania wytrysku wstecznego (RR=7,15 [95%CI: 3,61; 14,17], p<0,00001). W przypadku porównania z placebo w grupie sylodosyny obserwowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (RR=1,48 [95%CI: 1,30; 1,69], p<0,00001), zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (RR=2,48 [95%CI: 1,35; 4,59], p=0,004), wytrysku wstecznego (RR=24,70 [95%CI: 11,18; 54,55], p<0,00001), zawrotów głowy (RR=2,94 [95%CI: 1,08; 8,03], p=0,04) oraz przekrwienia błony śluzowej nosa (RR=9,81 [95%CI: 1,26; 76,30], p=0,03). Ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz brak wytrysku powodujący przerwanie leczenia występowały z porównywalną częstością podczas stosowania sylodosyny i placebo. Częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego była zbliżona w grupach sylodosyny i placebo (Pande 2014: RR=1,68 [95%CI: 0,67; 4,23], p=ns), co jest podkreślane w zaleceniach *European Association of Urology*³⁷ jako cecha wyróżniająca sylodosynę na tle innych blokerów receptora alfa-adrenergicznego (wartości numeryczne znacznie na korzyść sylodosyny w porównaniu z tamsulosyną nie osiągnęły jednak istotności statystycznej - zawroty głowy lub niedociśnienie ortostatyczne w badaniu Chapple 2011: RR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,73], p=ns).

Długofalowa obserwacja chorych biorących udział w badaniu Marks 2009 (publikacja Marks 2009b) wykazała, że sylodosyna była dobrze tolerowana w ciągu 9 miesięcy obserwacji. Dodatkowo sylodosyna charakteryzowała się doskonałym profilem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. W badaniu nie obserwowano zaburzeń serca związanych z leczeniem ani wydłużenia odstępu QT. Ponadto odsetek pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym był niski i zbliżony do obserwowanego dla placebo podczas randomizowanej fazy badania. Długofalowa obserwacja chorych biorących udział w badaniu Chapple 2011 (publikacja Osman 2015) wykazała, że stosowanie sylodosyny w dawce 8 mg/d przez dodatkowe 9 miesięcy było bezpieczne i skuteczne u mężczyzn z objawami ze strony dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Leczenie sylodosyną rzadko związane było z wystąpieniem zatrotów głowy i nie było związane z wystąpieniem hipotonii ortostatycznej, w szczególności w subpopulacji chorych stosujących leki na nadciśnienie. Zaburzenia

wytrysku wystąpiły u 9,0% chorych, ale były powodem przerwania leczenia jedynie u 1,6%.

Dwa badania oceniające efektywność praktyczną przeprowadzone w grupie łącznie 1 173 chorych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego stosujących sylodosynę w dawce 8 mg/d potwierdziły obserwowaną w badaniach randomizowanych skuteczność leku w zakresie poprawy objawów ze strony dolnych dróg moczowych. W obu badaniach najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia ejakulacji, które jednak prowadziły do przerwania leczenia tylko u niewielkiego odsetka chorych. Zgodnie z wnioskami autorów badania Capogrosso 2015, przeprowadzonego u mężczyzn aktywnych seksualnie, im młodszy pacjent, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń wytrysku/orgazmu, co sugeruje potrzebę dokładnego dostosowania leczenia, zwłaszcza podczas przepisywania wysoce uroselektywnych α 1-blokerów młodym mężczyznom. Dodatkowo, zgodnie z wnioskami autorów badania SIRE leczenie sylodosyną charakteryzowało się korzystnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego nawet u chorych z chorobami współistniejącymi i poddawanych jednocześnie leczeniu na nadciśnienie.

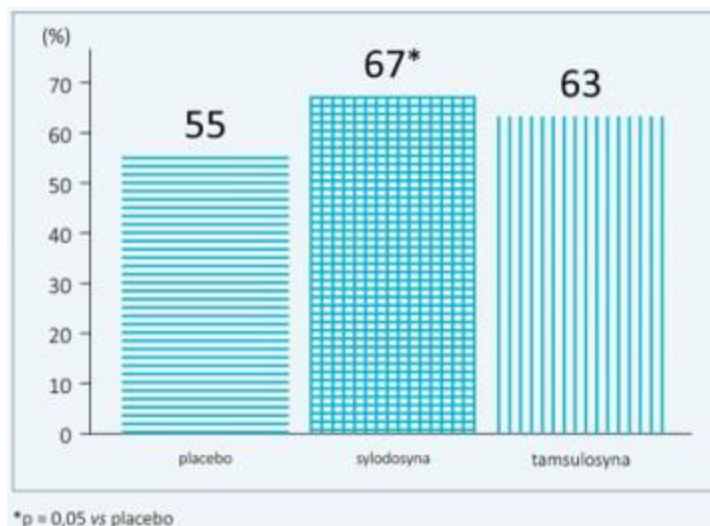
Wyniki opracowań wtórnych sugerują, że stosowanie sylodosyny jest skuteczne i bezpieczne w populacji chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W opracowaniach wtórnych wykazano zbliżoną skuteczność sylodosyny 8 mg/d w porównaniu z tamsulosyną 0,4 mg/d w kontekście poprawy objawów urologicznych i jakości życia ocenianych przy pomocy kwestionariusza IPSS. Stosowanie sylodosyny związane było jednak z większą częstością występowania zaburzeń wytrysku.

Analiza *post hoc* badania Marks 2009 wykazała możliwy związek pomiędzy skutecznością sylodosyny i występowaniem zaburzeń wytrysku. Wykazano, że u chorych, u których występowały zaburzenia wytrysku, znacznie bardziej prawdopodobne było osiągnięcie poprawy wyniku kwestionariusza IPSS o co najmniej 3 pkt lub zmiana Q_{max} o co najmniej 3 ml/s niż u chorych bez zaburzeń wytrysku. Obserwowane wyniki sugerują, że zaburzenia wytrysku występujące u chorych leczonych sylodosyną mogą być związane z większą skutecznością leczenia.³⁸

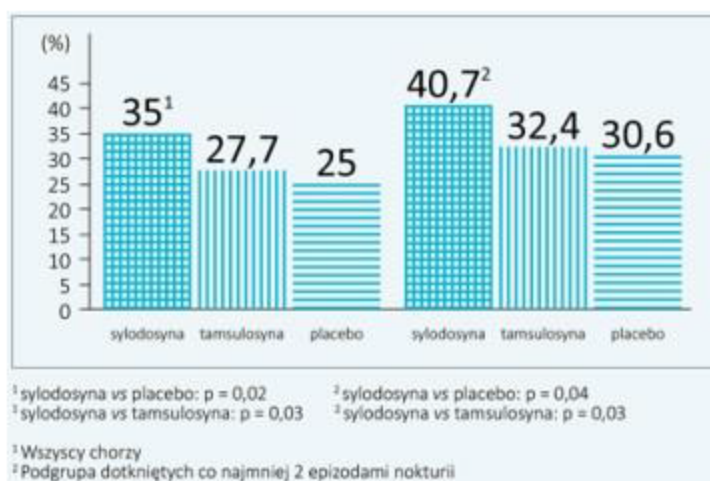
W opinii ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2015 roku³⁹ zwrócono uwagę, że w badaniu Chapple 2011 wykazano przewagę sylodosyny w stosunku do placebo i tamsulosyny w punktacji *International Prostate Symptom Score* (statystycznie istotną względem placebo, a numerycznie względem tamsulosyny). Dodatkowo, sylodosyna okazała się skuteczna zwłaszcza w łagodzeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych o nasileniu umiarkowanym i znacznym. Zgodnie z założeniami tego badania możliwa była wyłącznie analiza co do równoważności sylodosyny do tamsulosyny (*non-inferiority study*). „Na podstawie ponownej analizy (*post-hoc*) wyników badania, niezależnie od analizy pierwotnej, wykazano, że sylodosyna jest znacznie bardziej skuteczna niż tamsulosyna, a zwłaszcza placebo w jednoczesnym ograniczeniu

nykturii oraz zmniejszeniu zalegania moczu po mikcji i częstomoczu – objawów uznanych przez mężczyzn za najbardziej dokuczliwe (patrz rysunki poniżej).⁴⁰

Ryc. 43. Odsetki chorych, u których w wyniku stosowania syldosyny (n = 308), tamsulosyny (n = 308) lub placebo (n = 148) doszło do zmniejszenia liczby epizodów nykturii o co najmniej jeden.^{39,40}



Ryc. 44. Odsetki chorych, u których doszło do jednoczesnego zmniejszenia nasilenia trzech objawów: poczucia niepełnego opróżnienia pęcherza po mikcji, częstomoczu i nykturii u wszystkich chorych i u chorych dotkniętych co najmniej 2 epizodami nykturii.^{39,40}



Dodatkowo, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, zaburzenia wytrysku występujące podczas stosowania sylodosyny są działaniem odwracalnym w ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia.⁴¹ Pomimo wykazanej w analizie istotnie statystycznie większej częstości występowania wytrysku wstecznego w grupie sylodosyny w porównaniu z grupą tamsulosyny, przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu zaburzeń wytrysku (braku wytrysku) występowało z porównywalną częstością w obu grupach.

Podmiot odpowiedzialny dokonał przeglądu wszystkich danych indywidualnych poszczególnych pacjentów (*Individual Case Safety Report*) dotyczących zaburzeń ejakulacji lub erekcji. Zgodnie z opinią *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) nie wykryto żadnych nowych istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa (PSUR 10 Assessment Report, September 1, 2017 - EMEA/H/C/PSUSA/00002701/201701), co potwierdza ugruntowany profil bezpieczeństwa sylodosyny oraz fakt, że zidentyfikowane zdarzenia zaburzeń ejakulacji/erekcji są dobrze scharakteryzowane i nie stanowią poważnego problemu dla pacjenta (dane Wnioskodawcy).

Większa częstość występowania zaburzeń wytrysku podczas stosowania sylodosyny może wynikać z wysokiej selektywności leku wobec receptorów α 1A-adrenergicznych, co może być zaletą w kontekście bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.⁴² Według autorów badania Chapple 2011 główną zaletą stosowania sylodosyny jest bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe wykazane w badaniach klinicznych oraz brak wpływu na ciśnienie krwi, co jest szczególnie istotne ze względu na fakt, iż większość chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych jest w podeszłym wieku i często na jednoczesnej terapii przeciwnadciśnieniowej lub terapii inhibitorami fosfodiestrazy.¹⁸

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

Sylodosyna w analizowanym wskazaniu została uwzględniona w wytycznych *European Association of Urology* z 2020 r.,³⁷ *Canadian Urological Association* z 2018 r.⁴³ i *American Urological Association* z 2010 r.⁴⁴ Jej stosowanie jest także rekomendowane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego na podstawie opinii z 2015 r.³⁹

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.³⁹

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

12 Wyniki końcowe

Do dnia 2 czerwca 2020 r. zidentyfikowano 7 opublikowanych pełnotekstowo randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio oceniających skuteczność i bezpieczeństwo sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz dziennie w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny w dawce 0,4 mg/d lub placebo (Chapple 2011, Pande 2014, Marks 2009, Natarajan 2015, Manjunatha 2016, Manohar 2017 i Ariwicaksono 2019). Nie zidentyfikowano badań, w których bezpośrednio porównywano sylodosynę z doksazosyną, ani badań oceniających stosowanie sylodosyny w dawce 4 mg/d w subpopulacji pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLCR \geq 30 do $<$ 50 ml/min).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa przedstawiono wyniki przedłużonych obserwacji chorych po zakończeniu badań: Marks 2009 (badań NCT00224107 i NCT00224120; publikacja Marks 2009b) i Chapple 2011 (publikacja Osman 2015), podczas której wszyscy włączeni chorzy otrzymywali sylodosynę w dawce 8 mg/d.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz dziennie w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny w dawce 0,4 mg/d, na podstawie 6 randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011, Pande 2014, Natarajan 2015, Manjunatha 2016 i Manohar 2017) wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- w badaniu Chapple 2011 wykazano, że stosowanie sylodosyny i tamsulosyny w populacji ITT związane było ze zbliżoną zmianą wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej (-7,0 pkt vs -6,7 pkt, różnica: -0,3 pkt [95%CI: -1,0; 0,4]). Wyniki uzyskane w populacji *Per Protocol* były zbliżone (-7,0 pkt vs -6,7 pkt, różnica: -0,4 pkt [95%CI: -1,1; 0,4]);
- w badaniu Natarajan 2015 zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej wynosiła -8,3 w grupie sylodosyny i -6,8 w grupie placebo (brak podanych zakresów zmienności);
- metaanaliza wyników badań Chapple 2011, Pande 2014, Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała, że zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=-0,08 pkt [95%CI: -0,71; 1,16], p=ns);
- w badaniu Ariwicaksono 2019 mediana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* na początku badania wynosiła 17 i 15 odpowiednio w grupie SIL i TAM (p=ns), a po 12 tygodniach - odpowiednio

- 10 i 9 ($p=ns$); w badaniu nie przedstawiono zmiany wyniku kwestionariusza w obu ramionach;
- w badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score* (poprawa wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* o co najmniej 25%) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=1,02 [95%CI: 0,92; 1,13], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,08], $p=ns$; NNT_{12 tyg}=na);
 - w badaniu Pande 2014 odsetki chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* <8 pkt) na koniec badania były zbliżone w grupach syldosyny i tamsulosyny (RR=1,04 [95%CI: 0,65; 1,66], $p=ns$; RD=0,02 [95%CI: -0,25; 0,29], $p=ns$; NNT_{12 tyg}=na);
 - w badaniu Chapple 2011 zmiana wyniku podskali kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczącej przechowywania moczu (pytania 2, 4 i 7) od wartości początkowej była zbliżona w grupach syldosyny i tamsulosyny (-2,5 pkt vs -2,4 pkt; różnica: $p=ns$ - brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
 - w badaniu Chapple 2011 obserwowano porównywalną zmianę wyniku podskali kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczącej oddawania moczu (pytania 1, 3, 5 i 6) od wartości początkowej w grupach syldosyny i tamsulosyny (-4,5 pkt vs -4,2 pkt; różnica: $p=ns$ - brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
 - w badaniu Chapple 2011 w subpopulacji chorych z nykturią na początku badania (oddawanie moczu co najmniej 2 razy w ciągu nocy na podstawie pytania 7 w kwestionariuszu *International Prostate Symptom Score*; $n=764$) zmniejszenie częstości oddawania moczu w nocy było zbliżone w grupach syldosyny i tamsulosyny (-0,9 pkt vs -0,8 pkt, $p=0,314$);
 - w badaniu Manjunatha 2016 zmiana wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach syldosyny i tamsulosyny (pytanie 1 - uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza: MD=0,50 pkt [95%CI: -0,57; 1,57], $p=ns$; pytanie 2 - konieczność ponownego oddawania moczu w ciągu 2h: MD=0,57 pkt [95%CI: -0,51; 1,65], $p=ns$; pytanie 3 - przerywany strumień moczu: MD=0,74 pkt [95%CI: -0,41; 1,89], $p=ns$; pytanie - uczucie nagłej konieczności oddania moczu: MD=-0,27 pkt [95%CI: -1,35; 0,81], $p=ns$; pytanie 5 - słaby strumień moczu: MD=0,77 pkt [95%CI: -0,20; 1,74], $p=ns$; pytanie 6 - konieczność parcia przy oddawaniu moczu: MD=0,44 pkt [95%CI: -0,56; 1,44], $p=ns$; pytanie 7 - częstość oddawania moczu w nocy: MD=-0,16 pkt [95%CI: -0,78; 0,46], $p=ns$);
 - w badaniu Chapple 2011 w grupach syldosyny i tamsulosyny obserwowano zbliżone zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego

- (Q_{max}) na koniec badania (3,77 ml/s vs 3,53 ml/s; różnica: $p=ns$ - brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
- o w badaniu Manjunatha 2016 obserwowano istotnie statystycznie większe zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego w grupie tamsulosyny (MD=-1,64 ml/s [95%CI: -3,16; -0,12], $p=0,03$), natomiast w badaniu Manohar 2017 - istotnie statystycznie większe zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego w grupie sylodosyny (MD=1,44 ml/s [95%CI: 0,12; 2,76], $p=0,03$);
 - o metaanaliza wyników badań Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała, że zmiana maksymalnego przepływu cewkowego od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=-0,08 ml/s [95%CI: -3,09; 2,94], $p=ns$);
 - o w badaniu Ariwicaksono 2019 mediana maksymalnego przepływu cewkowego na początku badania wynosiła 10,9 i 10,1 odpowiednio w grupie SIL i TAM ($p=ns$), a po 12 tygodniach - odpowiednio 11,9 i 12,1 ($p=ns$); w badaniu nie przedstawiono zmiany maksymalnego przepływu cewkowego w obu ramionach;
 - o w badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego Q_{max} (wzrost $Q_{max} \geq 30\%$) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=1,004 [95%CI: 0,86; 1,17], $p=ns$; RD=0,001 [95%CI: -0,07; 0,07], $p=ns$; NNT_{12 tyg.}=na);
 - o w badaniu Manohar 2017 zmiana objętości wydalanego moczu od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=0,49 ml [95%CI: -15,09; 16,07], $p=ns$);
 - o metaanaliza wyników badań Pande 2014 i Manohar 2017 wykazała zbliżoną zmianę objętości moczu zalegającego po mikcji od wartości początkowej w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=-6,27 ml [95%CI: -15,44; 2,90], $p=ns$);
 - o w badaniu Pande 2014 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach parametrów uroflowmetrycznych (maksymalny przepływ cewkowy, średni przepływ cewkowy, objętość mikcji, czas mikcji, czas przepływu, maksymalny czas przepływu) na początku i na końcu badania pomiędzy grupami sylodosyny i tamsulosyny;
 - o w badaniu Pande 2014 zmiana wielkości prostaty oceniana w badaniu ultrasonograficznym była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (MD=-4,60 ml [95%CI: -17,26; 8,06], $p=ns$);
 - o w badaniu Pande 2014 wykazano, że stosowanie sylodosyny związane było z istotnie statystycznie **gorszą oceną funkcji seksualnych** ocenianych przy pomocy 6-stopniowej skali (brak opisu skali w publikacji z badania) na koniec badania w porównaniu ze stosowaniem tamsulosyny (zmiana: 1,5 pkt vs 0 pkt, $p=0,039$);
-

- w badaniu Chapple 2011 zmiana jakości życia ocenianej na podstawie pytania 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* od wartości początkowej była porównywalna w grupach sylodosyny i tamsulosyny (-1,1 pkt vs -1,1 pkt, p=ns - brak podanych wartości liczbowych w publikacji);
- w badaniu Natarajan 2015 zmiana oceny jakości życia w 7-punktowej skali (brak informacji o skali stosowanej w badaniu) od wartości początkowej wynosiła -1,7 w grupie sylodosyny i -1,4 w grupie placebo (brak podanych zakresów zmienności);
- metaanaliza wyników badań Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała istotnie statystycznie **większą poprawę oceny jakości życia** ocenianej na podstawie pytania 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* w grupie sylodosyny w porównaniu z grupą tamsulosyny (MD=-0,85 pkt [95%CI: -1,12; -0,57], p<0,00001);
- w badaniu Chapple 2011 pozytywna, neutralna i negatywna ocena jakości życia związanej z objawami ze strony układu moczowego (odpowiednio: 0-2, 3 i 4-6 pkt w pytaniu 8 kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*) na koniec badania występowały ze zbliżoną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,84; 1,15], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na; RR=0,84 [95%CI: 0,65; 1,08], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,10; 0,02], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na oraz RR=1,17 [95%CI: 0,95; 1,45], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na).
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
 - metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały ze zbliżoną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=1,21 [95%CI: 0,99; 1,48], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,002; 0,13], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na);
 - metaanaliza badań Chapple 2011 i Manjunatha 2016 wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=2,02 [95%CI: 0,61; 6,64], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na);
 - w badaniu Manjunatha 2016 w grupie sylodosyny obserwowano większą niż w grupie tamsulosyny liczbę zdarzeń związanych z leczeniem (5 vs 0 zdarzeń) oraz prawdopodobnie i możliwe związanych z leczeniem (odpowiednio: 60 vs 25 zdarzeń oraz 100 vs 51 zdarzeń). Obserwowano także mniejszą liczbę zdarzeń prawdopodobnie niezwiązanych z leczeniem (13 vs 27 zdarzeń);
 - w badaniu Natarajan 2015 częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna w grupach sylodosyny

- i tamsulosyny (RR=1,29 [95%CI: 0,60; 2,80], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,16; 0,32], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy);
 - o w badaniu Chapple 2011 wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały ze zbliżoną częstością w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=2,02 [95%CI: 0,18; 22,14], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
 - o w badaniu Chapple 2011 zgon wystąpił u 2 chorych (brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy). Oba zgony zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem;
 - o metaanaliza wyników badań Chapple 2011, Pande 2014 i Natarajan 2015 wykazała, że **wytrysk wsteczny** występował istotnie statystycznie częściej w grupie sylodosyny niż w grupie tamsulosyny (RR=7,15 [95%CI: 3,61; 14,17], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,16], p<0,00001; NNH_{12 tyg}=7 [95%CI: 6; 11]);
 - o w badaniu Chapple 2011 ból głowy występował częściej w grupie tamsulosyny, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,53 [95%CI: 0,26; 1,08], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; 0,002], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
 - o w badaniu Pande 2014 częstość występowania zawrotów głowy lub niedociśnienia ortostatycznego była większa w grupie tamsulosyny, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,73], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,24; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
 - o w badaniu Manjunatha 2016 obserwowano zbliżone częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych i istotnego wydłużenia odcinka QTc w grupach sylodosyny i tamsulosyny (odpowiednio: RR=1,40 [95%CI: 0,74; 2,64], p=ns; RD=0,13 [95%CI: -0,11; 0,38], p=ns; NNH_{12 tyg}=na oraz RR=0,14 [95%CI=0,01; 2,65], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,22; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg}=na). Zaburzenia ejakulacji wystąpiły u 9 chorych (30%) w grupie sylodosyny (nie podano informacji o liczbie chorych z tym zdarzeniem w grupie tamsulosyny);
 - o w badaniu Chapple 2011 częstości występowania braku wytrysku powodującego przerwanie leczenia były porównywalne w grupach sylodosyny i tamsulosyny (RR=5,04 [95%CI: 0,59; 42,93], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,002; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg}=na);
 - o w badaniu Chapple 2011 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach ciśnienia krwi i częstości akcji serca pomiędzy grupami sylodosyny i tamsulosyny.

Ocena bezpieczeństwa sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz dziennie w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu ze

stosowaniem placebo, na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011 i Marks 2009) wykazała:

- **dla analizy bezpieczeństwa:**

- metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała, że **zdarzenia niepożądane łącznie** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie syldosyny niż w grupie placebo (RR=1,48 [95%CI: 1,30; 1,69], $p<0,00001$; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,21], $p<0,00001$; NNH_{12 tyg}=6 [95%CI: 4; 9]);
- metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia** w grupie syldosyny niż w grupie placebo (RR=2,48 [95%CI: 1,35; 4,59], $p=0,004$; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,06], $p=ns$; NNH_{12 tyg}=na);
- w badaniu Chapple 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy);
- w badaniu Marks 2009 wykazano zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie w grupach syldosyny i placebo (RR=0,84 [95%CI: 0,28; 2,48], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,02; 0,01], $p=ns$; NNH_{12 tyg}=na);
- metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Marks 2009 wykazała zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupach syldosyny i placebo (RR=2,69 [95%CI: 0,30; 24,29], $p=ns$; RD=0,003 [95%CI: -0,001; 0,01], $p=ns$; NNH_{12 tyg}=na);
- w badaniu Chapple 2011 zgon wystąpił u 2 chorych (brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy). Oba zgony zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem;
- metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że **wytrysk wsteczny** występował istotnie statystycznie częściej w grupie syldosyny niż w grupie placebo (RR=24,70 [95%CI: 11,18; 54,55], $p<0,00001$; RD=0,20 [95%CI: 0,05; 0,35], $p=0,008$; NNH_{12 tyg}=4 [95%CI: 2; 18]), natomiast częstość występowania bólu głowy była porównywalna w obu grupach (RR=1,22 [95%CI: 0,28; 5,28], $p=ns$; RD=0,001 [95%CI: -0,03; 0,04], $p=ns$; NNH_{12 tyg}=na);
- w badaniu Marks 2009 wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania **zawrotów głowy** oraz **przekrwienia błony śluzowej nosa** w grupie syldosyny (odpowiednio: RR=2,94 [95%CI: 1,08; 8,03], $p=0,04$; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], $p=0,03$; NNH_{12 tyg}=47 [95%CI: 25; 384] oraz RR=9,81 [95%CI: 1,26; 76,30], $p=0,03$; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], $p=0,006$; NNH_{12 tyg}=51 [95%CI: 30; 184]). Częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego, biegunki i zapalenia nosogardzieli były

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

- o w badaniu Chapple 2011 częstości występowania braku wytrysku powodującego przerwanie leczenia były porównywalne w grupach sylodosyny i placebo (RR=5,50 [95%CI: 0,31; 98,95], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na);
- o w badaniu Chapple 2011 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach ciśnienia krwi i częstości akcji serca pomiędzy grupami sylodosyny i placebo.

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

Długofalowa obserwacja chorych biorących udział w badaniu Chapple 2011 (publikacja Osman 2015) wykazała, że stosowanie sylodosyny w dawce 8 mg/d przez dodatkowe 9 miesięcy było bezpieczne i skuteczne u mężczyzn z objawami ze strony dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Leczenie sylodosyną rzadko związane było z wystąpieniem zatrotów głowy i nie było związane z wystąpieniem hipotonii ortostatycznej, w szczególności w subpopulacji chorych stosujących leki na nadciśnienie. Zaburzenia wytrysku wystąpiły u 9,0% chorych, ale były powodem przerwania leczenia jedynie u 1,6%.

Dwa badania oceniające efektywność praktyczną przeprowadzone w grupie łącznie 1 173 chorych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego stosujących sylodosynę w dawce 8 mg/d potwierdziły obserwowaną w badaniach randomizowanych skuteczność leku w zakresie poprawy objawów ze strony dolnych dróg moczowych. W obu badaniach najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia ejakulacji, które jednak prowadziły do przerwania leczenia tylko u niewielkiego odsetka chorych.

Wyniki opracowań wtórnych sugerują, że stosowanie sylodosyny jest skuteczne i bezpieczne w populacji chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W opracowaniach wtórnych wykazano zbliżoną skuteczność sylodosyny 8 mg/d w porównaniu z tamsulosyną 0,4 mg/d w kontekście poprawy objawów urologicznych i jakości życia ocenianych przy pomocy kwestionariusza IPSS. Stosowanie sylodosyny związane było jednak z większą częstością występowania zaburzeń wytrysku.

13 Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo sylodosyny w dawce 8 mg podawanej raz dziennie w porównaniu z tamsulosyną w dawce 0,4 mg/d lub placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa) w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oceniano na podstawie 7 randomizowanych badań klinicznych (Chapple 2011, Pande 2014, Marks 2009, Natarajan 2015, Manjunatha 2016, Manohar 2017 i Ariwicaksono 2019).

Wykazano zbliżoną skuteczność sylodosyny i tamsulosyny w szczególności w kontekście poprawy wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*, poprawy wyników podskal kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* dotyczących przetrzymywania i oddawania moczu, poprawy wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* oraz poprawy maksymalnego przepływu cewkowego.

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

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

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

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

14 Aneks

14.1 Finansowanie technologii opcjonalnych

W poniższej tabeli przedstawiono aktualnie finansowane ze środków publicznych preparaty alfulozyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0.¹⁰

Tab. 69. Preparaty alfuzosyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0.¹⁰

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 przedt uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	05909991288457	12,85	13,49	19,77	19,77	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Dalfaz Uno, tabl o przedt 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 blistki po 10 szt.)	05909990746576	18,14	19,05	25,33	25,33	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Alfurion, tabl o przedt 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 blistki po 10 szt.)	05909990619580	19,71	20,70	26,98	26,98	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27

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

- analiza kliniczna

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
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
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 przedłużonym 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

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
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
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

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

- analiza kliniczna

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
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.	05909990969517	10,56	11,09	12,98	6,04	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	10,14
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

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
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
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

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

- analiza kliniczna

Nazwa, postaci 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
Doxagen, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt (3 blistpo 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 blistpo 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
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

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., 1 mg	30 szt. (3 blistpo 10 szt.)	05909990854318	11,88	12,47	14,36	6,04	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	11,52
Doxanorm, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blistpo 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 blistpo 10 szt.)	05909990854417	14,95	15,70	19,03	12,09	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	10,14
Doxanorm, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blistpo 10 szt.)	05909990854417	14,95	15,70	19,03	12,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	10,57
Doxanorm, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blistpo 10 szt.)	05909990854516	18,79	19,73	25,01	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,04
Doxanorm, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blistpo 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 blistpo 10 szt.)	05909990484911	12,85	13,49	15,38	6,04	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	12,54

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

- analiza kliniczna

Nazwa, postaci 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
Doxar, tabl., 1 mg	30 szt (3 blistpo 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
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 blistpo 10 szt)	05909990485017	17,82	18,71	22,04	12,09	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	13,15
Doxar, tabl., 2 mg	30 szt (3 blistpo 10 szt)	05909990485017	17,82	18,71	22,04	12,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	13,58

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	120 tabl.	05908289660289	62,64	65,77	77,83	77,83	Przerostgruczołu 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	Przerostgruczołu 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
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	05909991276508	10,37	10,89	15,92	15,92	Przerostgruczołu 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

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

- analiza kliniczna

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
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
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

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
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 przedt 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 przedt 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
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

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

- analiza kliniczna

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 pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doxonex, tabl., 2 mg	30 szt (3 blistpo 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 blistpo 10 szt.)	05909991149710	21,48	22,55	27,83	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,86
Doxonex, tabl., 4 mg	30 szt (3 blistpo 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
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

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
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 blistpo 10 szt)	05909990491315	13,93	14,63	17,96	12,09	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,07
Kamiren, tabl, 2 mg	30 szt (3 blistpo 10 szt)	05909990491315	13,93	14,63	17,96	12,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	9,50
Kamiren, tabl, 4 mg	30 szt (3 blistpo 10 szt)	05909990491414	19,66	20,64	25,92	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,95

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

- analiza kliniczna

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
Kamiren, tabl, 4 mg	30 szt (3 blistpo 10 szt)	05909990491414	19,66	20,64	25,92	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	9,00
Kamiren XL, tabletko zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 szt (3 blistpo 10 szt)	05909990022571	19,66	20,64	25,92	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,95
Kamiren XL, tabletko zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 szt (3 blistpo 10 szt)	05909990022571	19,66	20,64	25,92	24,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	9,00
Kamiren XL, tabletko zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	60 szt	05909991013820	38,02	39,92	48,09	48,09	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,40
Kamiren XL, tabletko 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 blistpo 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 pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Zoxon 1, tabl., 1 mg	30 szt (2 blistpo 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 blistpo 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 blistpo 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 blistpo 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 blistpo 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 blistpo 10 szt)	05909990080267	59,71	62,70	72,87	72,51	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,96

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

- analiza kliniczna

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
Zoxon 4, tabl., 4 mg	90 szt (9 blisterów po 10 szt.)	05909990080267	59,71	62,70	72,87	72,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	22,11
Tamsulosyna										
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 przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	90 szt.	05909990894642	54,00	56,70	66,87	66,87	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 wskaźń objętych refundacją	Zakres wskaźń pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
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
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

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

- analiza kliniczna

Nazwa, postaci 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
Uprox XR, tabl o przedt 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 przedt 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 blistki 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
Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blistki po 10 szt.)	05909990573585	17,99	18,89	24,17	24,17	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 wskaźń objętych refundacją	Zakres wskaźń pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 szt (9 blistpo 10 szt)	05909990573592	55,47	58,24	68,41	68,41	Przerostgruczołu krokowego		ryczałt	9,60
Omnice 0,4, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt (3 blistpo 10 szt)	05909990716418	19,12	20,08	25,36	24,17	Przerostgruczołu krokowego		ryczałt	4,39
Omnice Ocas 0,4, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt (3 blistpo 10 szt)	05909990219070	19,44	20,41	25,69	24,17	Przerostgruczołu krokowego		ryczałt	4,72
Omsal 0,4 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt (3 blistpo 10 szt)	05909990586196	18,09	18,99	24,27	24,17	Przerostgruczołu krokowego		ryczałt	3,30
Prostamnic, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt (3 blistpo 10 szt)	05909990573257	18,90	19,85	25,13	24,17	Przerostgruczołu krokowego		ryczałt	4,16

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

- analiza kliniczna

Nazwa, postaci 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
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 blistki 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 blistki po 10 szt.)	05909990565948	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 wskaźń objętych refundacją	Zakres wskaźń pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Tamsudil, kaps. twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	90 szt. (9 blistpo 10)	05909990565962	56,65	59,48	69,65	69,65	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,60
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 blistpo 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 blistpo 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 blistpo 10 szt.)	05909990566075	36,50	38,33	46,50	46,50	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,40

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

- analiza kliniczna

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
Uprox XR, tabl o przedt 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
Urostat 0,4 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt (3 blistpo 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 blistpo 14 szt)	05909990768011	54,00	56,70	64,49	45,12	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	25,34

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
Hytrin, tabl, 10 mg	28 szt (2 blistpo 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 blistpo 14 szt)	05909990767816	13,61	14,29	16,91	9,02	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	11,09
Hytrin, tabl, 2 mg	28 szt (2 blistpo 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 blistpo 14 szt)	05909990767915	27,00	28,35	33,38	22,56	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	14,02
Hytrin, tabl, 5 mg	28 szt (2 blistpo 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 blistpo 10 szt)	05909990484119	17,82	18,71	21,48	9,67	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	15,01

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

- analiza kliniczna

Nazwa, postaci 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
Kornam, tabl, 2 mg	30 szt (3 blistpo 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 blistpo 10 szt)	05909990484317	31,81	33,40	38,68	24,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	17,71
Kornam, tabl, 5 mg	30 szt (3 blistpo 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.

14.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 70. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

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

14.3 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletność wyników
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowanie czynników wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.4 Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 71. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań w tórných
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none">• populacje,• interwencje,• komparator,• efekty zdrowotne,• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają w wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none">• zapytania,• strategie wyszukiwania,• kryteria włączenia/wyłączenia,• ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none">• plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz• plan badania przyczyn heterogeniczności,• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none">• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,• wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,

Ocena jakości badań w tórnym

- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnięto konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań,

Ocena jakości badań w tórných

które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać w wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji, oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

Ocena jakości badań w tórnym

- czynników zakłócających, oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analzy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analzy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Ocena jakości badań w tórných

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analzy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł w szelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analzy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym w szelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

Ocena jakości badań w tórných

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować, które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematycznym więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 05.04.2019 r.]

14.5 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 72. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	Ariwicaksono 2019	Ariwicaksono S. T. C., Prasetyo R. B., Prasadja N., Utomo N. B., Efficacy of silodosin vs tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind randomized clinical trial, <i>International Journal of Applied Pharmaceutics</i> , 2019, 11, Special Issue 6, 101-103.
2	Chapple 2011	Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E; European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. <i>Eur Urol</i> . 2011 Mar;59(3):342-52.
3	Pande 2014	Pande S, Hazra A, Kundu AK. Evaluation of silodosin in comparison to tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. <i>Indian J Pharmacol</i> . 2014 Nov-Dec;46(6):601-7.
4	Marks 2009	Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. <i>J Urol</i> . 2009 Jun;181(6):2634-40.
		Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective α (1A)-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. <i>Urol</i> 2013;189: S122-S128.
		Gittelman MC, Marks LS, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Effect of silodosin on specific urinary symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: analysis of international prostate symptom scores in 2 phase III clinical studies. <i>Open Access J Urol</i> . 2010 Dec 22;3:1-5.
		Kaplan SA, Roehrborn CG, Hill LA, Volinn W. Effect of estimated prostate volume on silodosin-mediated improvements in the signs and symptoms of BPH: does prostate size matter? <i>Open Access J Urol</i> . 2011 Jun 8;3:89-93.
		Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> . 2011 Jun;14(2):143-8.
5	Natarajan 2015	Natarajan B, Kalra Y. Silodosin versus tamsulosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia- Our experience. <i>IOSR Journal Of Pharmacy</i> , Volume 5, Issue 6 (June 2015), PP. 08-10.
6	Manjunatha 2016	Manjunatha R, Pundarikaksha HP, Madhusudhana HR, Amarkumar J, Hanumantharaju BK. A randomized, comparative, open-label study of efficacy and tolerability of alfuzosin, tamsulosin and silodosin in benign prostatic hyperplasia. <i>Indian J Pharmacol</i> . 2016 Mar-Apr;48(2):134-40.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
7	Manohar 2017	Manohar CMS, Nagabhushana M, Karthikeyan VS, Sanjay RP, Kamath AJ, Keshavamurthy R. Safety and efficacy of tamsulosin, alfuzosin or silodosin as monotherapy for LUTS in BPH - a double-blind randomized trial. Cent European J Urol. 2017 Jun 30;70(2):148-153.
Dodatkowe dowody naukowe		
1	Marks 2009b	Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. Urology. 2009 Dec;74(6):1318-22.
2	Osman 2015	Osman NI, Chapple CR, Tammela TL, Eisenhardt A, Oelke M. Open-label, 9-month extension study investigating the uro-selective alpha-blocker silodosin in men with LUTS associated with BPH. World J Urol. 2015 May;33(5):697-706.
Efektywność praktyczna		
1	Capogrosso 2015	Capogrosso P, Serino A, Ventimiglia E, Boeri L, Dehò F, Damiano R, Briganti A, Montorsi F, Salonia A. Effects of silodosin on sexual function - realistic picture from the everyday clinical practice. Andrology. 2015 Nov;3(6):1076-81.
2	SIRE	Montorsi F, Gandaglia G, Chapple C, Cruz F, Desgrandchamps F, Llorente C. Effectiveness and safety of silodosin in the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: A European phase IV clinical study (SiRE study). Int J Urol. 2016 Jul;23(7):572-9.
Opracowania wtórne		
1	Jung 2017	Jung JH, Kim J, MacDonald R, Reddy B, Kim MH, Dahm P. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD012615. DOI: 10.1002/14651858.CD012615.pub2.
2	MacDonald 2019	MacDonald R, Brasure M, Dahm P, Olson CM, Nelson VA, Fink HA, Risk MC, Rwabasonga B, Wilt TJ. Efficacy of newer medications for lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: a systematic review. Aging Male. 2019 Mar;22(1):1-11.
3	Brasure 2016	Brasure M, MacDonald R, Dahm P, Olson CM, Nelson VA, Fink HA, Risk M, Rwabasonga B, Wilt TJ. Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 May. Report No.: 16-EHC024-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.

14.6 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 73. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1	Eisenhardt A, Schneider T, Cruz F, Oelke M. Consistent and significant improvement of nighttime voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. <i>World J Urol.</i> 2014 Oct;32(5):1119-25.	Opracowanie wtórne, brak cech przeglądu systematycznego
2	Kumar S, Tiwari DP, Ganesamoni R, Singh SK. Prospective randomized placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of silodosin in the management of acute urinary retention. <i>Urology.</i> 2013 Jul;82(1):171-5.	Populacja chorych z ostrym zatrzymaniem moczu
3	Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. <i>BJU Int.</i> 2006 Nov;98(5):1019-24.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
4	Homma Y, Kawabe K, Takeda M, Yoshida M. Ejaculation disorder is associated with increased efficacy of silodosin for benign prostatic hyperplasia. <i>Urology.</i> 2010 Dec;76(6):1446-50.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
5	Matsumoto S., Kasamo S., Hashizume K., Influence of Alpha-Adrenoceptor Antagonists Therapy on Stool Form in Patients With Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia, <i>Low Urin Tract Symptoms.</i> 2020 Jan;12(1):86-91.	Krótki czas leczenia (<6 tygodni).
6	Miyakita H, Yokoyama E, Onodera Y, Utsunomiya T, Tokunaga M, Tojo T, Fujii N, Yanada S. Short-term effects of crossover treatment with silodosin and tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. <i>Int J Urol.</i> 2010 Oct;17(10):869-75.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
7	Novara G, Chapple CR, Montorsi F. A pooled analysis of individual patient data from registrational trials of silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH). <i>BJU Int.</i> 2014 Sep;114(3):427-33.	Opracowanie wtórne, brak cech przeglądu systematycznego
8	Novara G, Chapple CR, Montorsi F. Individual patient data from registrational trials of silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH): subgroup analyses of efficacy and safety data. <i>BJU Int.</i>	Opracowanie wtórne, brak cech przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	2015 May;115(5):802-14.	
9	Rajendran RV, Palaniyandi V, Krishnamoorthy S, Kumaresan N, Ramanan V. Comparison of Silodosin with Tamsulosin in Patients with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective, Randomized Double-blinded Crossover Drug Trial. International Journal of Scientific Study. January 2017, Vol 4, Issue 10, 5-13.	Badanie crossover, krótki czas stosowania leczenia
10	Watanabe T, Ozono S, Kageyama S. A randomized crossover study comparing patient preference for tamsulosin and silodosin in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. J Int Med Res. 2011;39(1):129-42.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
11	Yokoyama T, Hara R, Fukumoto K, Fujii T, Jo Y, Miyaji Y, Nagai A, Sone A. Effects of three types of alpha-1 adrenoceptor blocker on lower urinary tract symptoms and sexual function in males with benign prostatic hyperplasia. Int J Urol. 2011 Mar;18(3):225-30.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
12	Yokoyama T, Hara R, Fujii T, Jo Y, Miyaji Y, Nagai A, Sone A. Comparison of Two Different α 1-Adrenoceptor Antagonists, Tamsulosin and Silodosin, in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective Randomized Crossover Study. LUTS (2012) 4, 14-8.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
13	Yu HJ, Lin AT, Yang SS, Tsui KH, Wu HC, Cheng CL, Cheng HL, Wu TT, Chiang PH. Non-inferiority of silodosin to tamsulosin in treating patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int. 2011 Dec;108(11):1843-8.	Nieprawidłowa interwencja/komparator
Efektywność praktyczna		
1	Alcántara Montero A; Grupo de Trabajo de Nefrourología de SEMERGEN. [The role of alpha blockers in the treatment of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: are all the same? Silodosin in "real life"]. Semergen. 2016 Jul;42 Suppl 2:1-9.	Niewłaściwy język publikacji (hiszpański)
2	Castro-Díaz D, Callejo D, Cortés X, Pérez M. Study of quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia under treatment with silodosin. Actas Urol Esp. 2014 Jul-Aug;38(6):361-6.	Brak oceny efektywności praktycznej
3	Chinan A, Kazaz I. O., Yildirim Ö., Deliktaş H., Ongün Ş., Gül Ü., Şahin B., Üre İ., Özkara H., Changing Aspects of Male Sexual Functions Accompanying Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia With Silodosin 8 Mg Per Day, J Sex Med. 2020 Mar 23;S1743-6095(20)30128-4.	<100 chorych leczonych SIL
4	Kobayashi M, Nukui A, Kamai T. Seasonal Changes in Lower Urinary Tract Symptoms in Japanese Men With Benign Prostatic Hyperplasia Treated With α 1-Blockers. Int Neurourol J. 2017 Sep;21(3):197-203.	<100 chorych leczonych SIL

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
5	Matsukawa Y, Ishida S, Majima T, Funahashi Y, Sassa N, Kato M, Yoshino Y, Gotoh M. Intravesical prostatic protrusion can predict therapeutic response to silodosin in male patients with lower urinary tract symptoms. <i>Int J Urol</i> . 2017 Jun;24(6):454-459.	Brak oceny efektywności praktycznej
6	Matsukawa Y, Takai S, Funahashi Y, Kato M, Yamamoto T, Hirakawa A, Gotoh M. The Change of Testosterone Secretion During the Treatment of Alpha-1 Blocker in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. <i>Urology</i> . 2016 Feb;88:149-54.	Brak oceny efektywności praktycznej
7	Matsukawa Y, Takai S, Majima T, Funahashi Y, Kato M, Yamamoto T, Gotoh M. Two-year follow up of silodosin on lower urinary tract functions and symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia based on prostate size: a prospective investigation using urodynamics. <i>Ther Adv Urol</i> . 2018 Jun 26;10(9):263-272.	Brak oceny efektywności praktycznej
8	Schubert M. F., Thomas J. R., Yashar J., Lee J. J., Urquhart A. G., Gagnier J. J., Pour A. E. Post-operative Urinary Retention After Lower Extremity Arthroplasty and the Peri-Operative Role of Selective alpha-1 Adrenergic Blocking Agents in Adult Male Patients: A Propensity-Matched Retrospective Cohort Study. <i>Int Orthop</i> . 2020 Jan;44(1):39-44.	Niewłaściwa interwencja (brak oddzielnych wyników dla SIL)
9	Sokhal AK, Sankhwar S, Goel A, Singh K, Kumar M, Purkait B, Saini DK. A Prospective Study to Evaluate Sexual Dysfunction and Enlargement of Seminal Vesicles in Sexually Active Men Treated for Benign Prostatic Hyperplasia by Alpha-blockers. <i>Urology</i> . 2018 Aug;118:92-97.	Brak oceny efektywności praktycznej
10	Takahashi H, Kubono S, Taneyama T, Kuramoto K, Mizutani H, Tanaka N, Yoshida M. Post-Marketing Surveillance of Silodosin in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Poor Response to Existing Alpha-1 Blockers: The SPLASH Study. <i>Drugs R D</i> . 2019 Mar;19(1):47-55.	Niewłaściwa interwencja
11	Welk B, McArthur E, Fraser LA, Hayward J, Dixon S, Hwang YJ, Ordon M. The risk of fall and fracture with the initiation of a prostate-selective α antagonist: a population based cohort study. <i>BMJ</i> . 2015 Oct 26;351:h5398.	Brak oceny efektywności praktycznej
12	Yamanishi T, Kaga K, Fuse M, Shibata C, Kamai T, Uchiyama T. Six-year follow up of silodosin monotherapy for the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: What are the factors for continuation or withdrawal? <i>Int J Urol</i> . 2015 Dec;22(12):1143-8.	Niewłaściwa interwencja
Opracowania wtórne		
1	Batty M, Pugh R, Rathinam I, Simmonds J, Walker E, Forbes A, Anoopkumar-Dukie S, McDermott CM, Spencer B, Christie D, Chess-Williams R. The Role of α 1-Adrenoceptor Antagonists in the Treatment of	Nieprawidłowa jednostka chorobowa

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Prostate and Other Cancers. <i>Int J Mol Sci.</i> 2016 Aug 16;17(8). pii: E1339. doi: 10.3390/ijms17081339.	
2	Dahm P, Brasure M, MacDonald R, Olson CM, Nelson VA, Fink HA, Rwabasonga B, Risk MC, Wilt TJ. Comparative Effectiveness of Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Eur Urol.</i> 2017 Apr;71(4):570-581.	Brak wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
3	Fusco F, Palmieri A, Ficarra V, Giannarini G, Novara G, Longo N, Verze P, Creta M, Mirone V. α 1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. <i>Eur Urol.</i> 2016 Jun;69(6):1091-101.	Brak wyników dla analizowanej interwencji
4	Hwang EC, Gandhi S, Jung JH. New alpha blockers to treat male lower urinary tract symptoms. <i>Curr Opin Urol.</i> 2018 May;28(3):273-276.	Brak cech przeglądu systematycznego
5	La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A, Cai T, Scardigli A. Sexual Dysfunction Related to Drugs: a Critical Review. Part V: α -Blocker and 5-ARI Drugs. <i>Pharmacopsychiatry.</i> 2016 Jan;49(1):3-13.	Brak wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
6	Russo G. I., Scandura C., Di Mauro M., Cacciamani G., Albersen M., Hatzichristodoulou G., Fode M., Capogrosso P., Cimino S., Marcelissen T., Cornu J.N., Cocci A., Clinical Efficacy of Serenoa Repens Versus Placebo Versus Alpha-blockers for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Enlargement: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Placebo-controlled Clinical Trials. <i>Eur Urol Focus.</i> 2020 Jan 15;S2405-4569(20)30018-3.	Brak wyników dla analizowanej interwencji
7	Voznesensky I, Shaw E, DeLay KJ, Yafi F, Hellstrom WJG. Benign Prostatic Hyperplasia Treatment Options and Their Effects on Sexual Function. <i>Sexual Medicine Reviews.</i> January 2017, Volume 5, Issue 1, Pages 87-102.	Brak cech przeglądu systematycznego

14.7 Kwestionariusz IPSS

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

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

Odpowiedź na pytanie o jakość życia (0-6 pkt.) stanowi dobrą podstawę zrozumienia przez lekarza samopoczucia chorego.⁴⁵

Tab. 74. Kwestionariusz *International Prostate Symptom Score*.

PUNKTOWA SKALA OBJAWÓW	0 = nigdy 1 = rzadziej niż raz na 5 2 = rzadziej niż co drugi raz 3 = co drugi raz 4 = częściej niż co drugi raz 5 = prawie zawsze					
	0	1	2	3	4	5
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 IPSS):						

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

Zmiana wyników uzyskanych w punktowej skali objawów i w stopniu nasilenia ich uciążliwości powinny stanowić główne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie lub postępu choroby w okresie obserwacji.⁴⁶

8. pytanie kwestionariusza IPSS dotyczy oceny jakości życia chorych:

„Gdyby miał Pan resztę życia spędzić z takimi dolegliwościami jak w tej chwili, to jak określiłby Pan swoje samopoczucie?” 0 - doskonale, 1 - zadowolony, 2 - raczej zadowolony, 3 - w połowie zadowolony, 4 - raczej niezadowolony, 5 - nieszczęśliwy, 6 - nie do zniesienia.

14.8 Krytyczna ocena badań

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

Tab. 75. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

Chapple 2011					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	72 ośrodki w 11 krajach w Europie <u>Sponsor badania:</u> Recordati (Ireland Ltd	chorzy w wieku ≥ 50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (N=955) <u>Horyzont czasowy:</u> 12 tyg.*	<ul style="list-style-type: none"> SIL 8 mg/d, n=381 TAM 0,4 mg/d, n=384 PLA, n=190 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza (PSS); <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa oceny objawów choroby w ramach podskal kwestionariusza (PSS dotyczących przechowywania (pytania 1, 3, 5 i 6) i oddawania moczu (pytania 2, 4, 7); jakość życia związana z objawami ze strony układu moczowego (pytanie 8 w kwestionariuszu (PSS)); maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (poprawa wyniku kwestionariusza (PSS $\geq 25\%$ lub wzrost $Q_{max} \geq 30\%$); zdarzenia niepożądane. 	Wg AOTMKT: (IA) Wg JADAD: 3
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥ 50 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS; zdefiniowanymi jako wynik kwestionariusza (PSS ≥ 13 pkt), przeszkodą podjęcherzową (BOO; zdefiniowaną jako Q_{max} 4-15 ml/s z objętością mikcji podczas badania ≥ 125 ml) oraz poziomem przestrzegania zaleceń 80-120% podczas nierandomizowanej fazy wstępnej badania, w której stosowano placebo. 			<ul style="list-style-type: none"> poprawa wyniku kwestionariusza (PSS $\geq 25\%$ podczas nierandomizowanej fazy wstępnej badania; objętość moczu zalegająca po mikcji ≥ 250 ml; niedrożność dopęcherzowa z przyczyn innych niż BPH; wykonanie procedury z powodu BPH; aktywne zakażenie dróg moczowych lub stwierdzone w wywiadzie nawracające zakażenia dróg moczowych; zapalenie gruczołu krokowego lub przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego; rak prostaty lub pęcherza; znaczna hipotonia ortostatyczna; stosowanie inhibitorów 5α-reduktazy w ciągu 6 mies.; stosowanie α-blokerów lub fitoterapii w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania. 		
Komentarz					
* 14 dni okresu wymywania, 4 tygodnie nierandomizowanej fazy wstępnej badania (stosowanie placebo), 12 tygodni fazy randomizowanej badania;					

Pande 2014					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby	1 ośrodek w Indiach <u>Sponsor badania:</u> M/s Cipla Limited, Mumbai	chorzy w wieku >50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (N=61)* <u>Horyzont czasowy:</u> 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> SIL 8 mg/d, n=32** TAM 0,4 mg/d, n=29** 	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza (PSS); jakość życia <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza (PSS<8)); zmiana wielkości prostaty oceniona w badaniu ultrasonograficznym; maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); zdarzenia niepożądane. 	Wg AOTMIT: IIa Wg JADAD: 2
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni ambulatoryjni w wieku >50 lat z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu BPH, wcześniej nieleczeni; wynik kwestionariusza (PSS>7 pkt) 			<ul style="list-style-type: none"> objawy ze strony dolnych dróg moczowych bez BPH; ostre zatrzymanie moczu w ciągu ostatnich 6 mies.; podniesiony poziom PSA; poważne choroby współistniejące najważniejszych narządów; stosowanie leków mających działanie antycholinergiczne, androgenne lub estrogenne; stosowanie innych α-adrenergików lub diuretyków; wcześniej zabieg chirurgiczny prostaty lub cewki moczowej; nadużywanie leków. 		
Komentarz					
* 61 chorych randomizowanych, u 53 chorych oceniono skuteczność leczenia; ** skuteczność oceniono u 26 chorych w grupie syldasyny i 27 chorych w grupie tamsulosyny (odpowiednio 6 i 2 chorych zostało utraconych z obserwacji).					

Marks 2009					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
2 wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	ośrodki w USA <u>Sponsor badania:</u> Watson Pharma, (nc.	chorzy w wieku ≥ 50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (N=923) <u>Horyzont czasowy:</u> 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> SIL, 8 mg/d, n=466 PLA, n=457 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza (PSS); <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa oceny objawów choroby w ramach podskal kwestionariusza (PSS dotyczących przechowywania (pytania 1, 3, 5 i 6) i oddawania moczu (pytania 2, 4, 7); maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); jakość życia związana z objawami ze strony układu moczowego (pytanie 8 w kwestionariuszu (PSS); zdarzenia niepożądane. 	Wg ADTMIT: IIA Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥ 50 lat; wynik kwestionariusza (PSS) ≥ 13 pkt; Q_{max} 4-15 ml/s i objętość moczu zalegająca po mikcji <250 ml. 			<ul style="list-style-type: none"> stosowanie α-adrenalityków i inhibitorów 5α-reduktazy;*; niedrożność dopęcherzowa z przyczyn innych niż BPH; kamica pęcherza moczowego; stan chorego wpływający na funkcje pęcherza moczowego (obecnie lub w przeszłości); zabieg chirurgiczny z powodu BPH lub zwężenia szyi pęcherza moczowego; aktywne zakażenie dróg moczowych lub nawracające zakażenie dróg moczowych w ciągu ostatnich 2 lat; zapalenie gruczołu krokowego w ciągu ostatnich 3 mies.; zatrzymanie moczu niezwiązane z BPH w ciągu ostatnich 3 mies.; nawracające zapalenie gruczołu krokowego (>3 razy w ciągu ostatniego roku); rak prostaty; PSA >10 ng/ml; inwazyjny rak pęcherza moczowego; cewnikowanie pęcherza moczowego lub instrumentacja w ciągu ostatnich 30 dni; znaczna hipotonia ortostatyczna (obecnie lub w przeszłości). 		
Komentarz					
* stosowanie diuretyków, leków przeciwskurczowych i antycholinergicznych było dozwolone jedynie w przypadku przyjmowania stałych dawek w czasie badania.					

Natarajan 2015					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
randomizowane, kontrolowane, badanie kliniczne, przepływa dzienne metodą pojedynczo ślepej próby	1 ośrodek w Indiach <u>Sponsor badania:</u> bd	chorzy w wieku ≥ 50 lat z objawami łagodnego raka prostaty i wzrostu gruczołu krokowego (N=57) <u>Horyzont czasowy:</u> 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> SIL 8 mg/d, n=28 TAM 0,4 mg/d, n=29 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza (PSS); <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia; jakość życia pod kątem funkcji seksualnych; odpowiedź na leczenie; zmiana wielkości prostaty; zmiana przepływu moczu. 	Wg ADTMIT: IIa Wg JADAD: 1
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku > 50 lat z uciążliwymi objawami ze strony dróg moczowych w przebiegu łagodnego raka prostaty i wzrostu gruczołu krokowego; wynik kwestionariusza (PSS) > 7 pkt. 			<ul style="list-style-type: none"> objawy ze strony dróg moczowych bez łagodnego raka prostaty i wzrostu gruczołu krokowego; ostre zatrzymanie moczu w ciągu ostatnich 6 miesięcy; podwyższony poziom antygenu swoistego dla prostaty (PSA) na początku badania; poważne współwystępujące zaburzenia ważnych narządów; stosowanie leków o działaniu antycholinergicznym, androgennym lub estrogenym, innych antagonistów α-adrenergicznych lub leków moczopędnych; przebyte zabiegi chirurgiczne prostaty lub cewki moczowej; uzależnienie od leków. 		
Komentarz					

Manjunatha 2016					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horizont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
randomizowane, kontrolowane, badanie kliniczne, przeprowadzone bez zaślepienia	1 ośrodek w Indiach <u>Sponsor badania:</u> brak	chorzy w wieku >45 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (N=90) <u>Horizont czasowy:</u> 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> SIL 8 mg/d, n=30 TAM 0,4 mg/d, n=30 ALF 10 mg/d, n=30 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza (PSS); <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); indywidualna subiektywna ocena objawów (PSS); jakość życia; zdarzenia niepożądane 	Wg AOTMIT: IIa Wg JADAD: 3
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥45 lat z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego; wynik kwestionariusza (PSS) ≥8 pkt; Q_{max} 4-15 ml/s i z objętością wydalanego moczu >100 ml. 			<ul style="list-style-type: none"> ciężka niewydolność wątroby lub nerek, zakażenia dróg moczowych, zwężenie cewki moczowej, pęcherz neurogeny, antygen specyficzny dla prostaty ≥ 5 ng/ml, operacja cewki moczowej lub gruczołu krokowego w wywiadzie; niedociśnienie lub ciężkie nieleczone nadciśnienie, historia niedrożności przełyku lub jelit, historia wielokrotnego nadużywania leków, istotne problemy psychiczne, ciężka choroba lub nowotwór złośliwy, zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QTc (np. hipokaliemia, jednoczesne stosowanie leków przeciwaritmicznych klasy Ia i III, leki przeciwpyschotyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne itp.), jednoczesne stosowanie inhibitorów 5α-reduktazy i silnego inhibitora cytochromu P450 3A4 (CY P3A4), prawdopodobieństwo konieczności cewnikowania w ciągu 3 miesięcy. 		
Komentarz					

Ariwiksono 2019					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1 ośrodek w Indonezji; brak informacji dotyczących sponsora	chorzy w wieku >50 lat z objawami łagodnego raku prostaty (12 tygodni)	<ul style="list-style-type: none"> SIL 8 mg/d; 25; TAM 0,4 mg/d; 25 	<ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza (PSS); maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); 	Wg AOTMKT: IIa Wg JADAD: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥50 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu BPH, wynik kwestionariusza (PSS) ≥8 pkt, Q_{max} =4-15 ml/s, 			<ul style="list-style-type: none"> rak prostaty, brak zgody na leczenie SIL lub TAM, 		
Komentarz					
-					

Manohar 2017					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horizont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1 ośrodek w Indiach <u>Sponsor badania:</u> bd	chorzy w wieku >50 lat z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (N=306*) <u>Horizont czasowy:</u> 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> SIL 8 mg/d, n=103^ TAM 0,4 mg/d, n=103^ ALF 10 mg/d, n=103^ 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza (PSS); jakość życia; maksymalny przepływ cewkowy (Qmax); objętość moczu zalegająca po mikcji; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane. 	Wg AOTMIT: IIA Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥50 lat z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu BPH, z nieznacznymi lub umiarkowanie nasilonymi dolegliwościami wg (PSS); Qmax <15 ml/s; wielkość prostaty 25-50 ml; objętość moczu zalegająca po mikcji <100 ml. 			<ul style="list-style-type: none"> stosowanie blokerów receptorów alfa1-adrenergicznych w ciągu ostatnich 2 tygodni, stosowanie inhibitorów 5-alfa reduktazy w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub fitoterapia; aktywne zakażenie dróg moczowych, niedrożność ujścia pęcherza z powodu jakiegokolwiek innej przyczyny niż zwężenie cewki moczowej, zwężenie szyi pęcherza moczowego lub zdiagnozowany kamień pęcherzowy, uchyłek cewki moczowej lub pęcherza, pęcherz neurogenny, rak prostaty lub pęcherza, znacząca hipotonia ortostatyczna, przebyte prostatektomia, zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl). 		
Komentarz					
* 306 chorych randomizowanych, u 269 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo; ^ skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u 93 chorych w grupie sylodosyny, 89 chorych w grupie tamsulasynty i 87 chorych w grupie alfuzosyny (pozostali chorzy zostali utraceni z obserwacji lub wycofali się z powodu zdarzeń niepożądanych).					

Jung 2017				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	badania RCT z równoległą grupą kontrolną lub cross-over	chorzy w wieku ≥ 40 lat z LUTS/BPH	<ul style="list-style-type: none"> • sylodosyna 8 mg/d lub 4 mg/d (\pm inhibitor 5 alfa-reduktazy) • komparator: placebo, inny alfa-bloker 	<ul style="list-style-type: none"> • objawy urologiczne • jakość życia • przerwanie leczenia • zdarzenia niepożądane (w tym sercowo-naczyniowe i związane z funkcjami seksualnymi)
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Google Scholar, Web of Science z datą odcięcia do 1.09.2017			42 publikacje (19 badań RCT), w tym 5 włączonych do niniejszej analizy (Chapple 2011, Manjunatha 2016, Marks 2009, Natarajan 2015, Pande 2014)	
komentarz				

MacDonald 2019				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny bez metaanalizy	badania RCT, okres obserwacji min. 1 mies., opublikowane w języku angielskim	chorzy w wieku ≥45 lat z LUTS/BPH	<ul style="list-style-type: none"> leki zarejestrowane przez FDA lub oceniane w BPH od 2008 roku (w tym sylodosyna) 	<ul style="list-style-type: none"> objawy urologiczne oceniane przy pomocy zwalidowanych kwestionariuszy zdarzenia niepożądane przerwanie leczenia
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
MEDLINE, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) z datą odcięcia do września 2017			23 badania RCT (22 publikacje), w tym 2 włączone do niniejszej analizy (Chapple 2011, Marks 2009)	
komentarz				

Brasura 2016				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	badania RCT z okresem obserwacji min. 1 mies. oraz badania obserwacyjne z N ≥ 100 i okresem obserwacji ≥ 1 rok	chorzy w wieku ≥ 45 lat z LUTS/BPH	<ul style="list-style-type: none"> leki ostatnio zarejestrowane przez FDA lub oceniane off-label w BPH komparator: placebo lub starsze leki stosowane w BPH 	<ul style="list-style-type: none"> objawy urologiczne oceniane przypomoocy zwalidowanych kwestionariuszy zdarzenia niepożądane
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials i Embase z datą odcięcia do lipca 2015			57 badań RCT i 5 badań obserwacyjnych, w tym 3 włączone do niniejszej analizy badania RCT (Chapple 2011, Pande 2014, Marks 2009)	
komentarz				

14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ²

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1 Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych w skaźników epidemiologicznych, m.in.: w spótczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego w skazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3	
2 Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z oznaczaniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4, 14.1	
3 Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	
4 Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
charakterystyki badanej populacji,	3.1 i 3.2	
charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1 i 3.2	
parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1 i 3.2	
metodyki badań?	3.1 i 3.2	
5 Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6 Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową w skazaną we wniosku,	1, 4.2	Tak
zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7 Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,	2.4, 5.1, 6.1	
wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.5	
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.4	
opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	3.5, 4.2	
charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.1, 4.2, 7	

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

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	21
Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.06.2020 r.	28
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 02.06.2020 r.	28
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 02.06.2020 r.	29
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) do dnia 02.06.2020 r.	29
Tab. 6. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	34
Tab. 7. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	35
Tab. 8. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	39
Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.	46
Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.	48
Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.	49
Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	50
Tab. 13. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.	53
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.	56
Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych.	59
Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych - cd.	61
Tab. 17. Chorzy, którzy nie ukończyli badań, n (%).	64
Tab. 18. Chorzy, którzy przegrali badania.	66
Tab. 19. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 03.06.2020 r.	69
Tab. 20. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 03.06.2020 r.	70
Tab. 21. Charakterystyka badania NCT00793819.	72
Tab. 22. Charakterystyka badania NCT00793819.	72
Tab. 23. Wyniki bezpieczeństwa SIL vs PLA - badanie NCT00793819.	73
Tab. 24. Analiza skuteczności: SIL vs TAM.	76
Tab. 25. Analiza skuteczności: SIL vs TAM - cd.	78
Tab. 26. Analiza skuteczności: SIL vs TAM - cd2.	79
Tab. 27. Analiza skuteczności: SIL vs TAM - parametry uroflowmetryczne na początku badania w badaniu Pande 2014.	81
Tab. 28. Analiza skuteczności: SIL vs TAM - parametry uroflowmetryczne na koniec badania w badaniu Pande 2014.	82

Tab. 29. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana oceny funkcji seksualnych w badaniu Pande 2014.....	83
Tab. 30. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wyniku kwestionariusza IPSS.....	84
Tab. 31. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS w badaniu Chapple 2011.....	85
Tab. 32. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza IPSS.....	87
Tab. 33. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana maksymalnego przepływu cewkowego.....	89
Tab. 34. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego w badaniu Chapple 2011.....	89
Tab. 35. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana objętości wydalanego moczu.....	90
Tab. 36. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji.....	91
Tab. 37. Analiza skuteczności SIL vs TAM – parametry uroflowmetryczne w badaniu Pande 2014.....	92
Tab. 38. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wielkości prostaty w badaniu Pande 2014.....	92
Tab. 39. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana oceny funkcji seksualnych w badaniu Pande 2014.....	93
Tab. 40. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana oceny jakości życia.....	93
Tab. 41. Analiza skuteczności SIL vs TAM – jakość życia, ocena w badaniu Chapple 2011.....	94
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa: SIL vs TAM/PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.....	98
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa: SIL vs TAM/PLA – zdarzenia niepożądane łącznie - cd.....	100
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa: SIL vs TAM/PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane.....	101
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa: SIL vs TAM/PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane – cd.....	102
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane łącznie.....	103
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	104
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	105
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	106
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane.....	107
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	109
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciśnienie krwi i częstość akcji serca w badaniu Chapple 2011.....	110
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.....	111
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	112
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	113
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	114
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane.....	116

Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	119
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciśnienie krwi i częstość akcji serca w badaniu Chapple 2011.....	119
Tab. 60. Charakterystyka badań jednoramiennych efektywności praktycznej włączonych do opracowania.....	124
Tab. 61. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas trwania leczenia w badaniu Capogrosso 2015.....	125
Tab. 62. Wyniki badania Capogrosso 2015 w zakresie zmiany wyników kwestionariuszy IPSS i IIEF.....	126
Tab. 63. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas trwania leczenia u $\geq 0,5\%$ chorych w badaniu SIRE.....	130
Tab. 64. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.....	131
Tab. 65. Charakterystyka chorych w badaniu Cho 2018.....	133
Tab. 66. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Cho 2018. Liczba zdarzeń nokturii.....	134
Tab. 67. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sylodosynę.....	137
Tab. 68. WHO Uppsala Monitoring Center – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sylodosynę.....	138
Tab. 69. Preparaty alfuzosyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0. ¹⁰	158
Tab. 70. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	182
Tab. 71. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	185
Tab. 72. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	191
Tab. 73. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	193
Tab. 74. Kwestionariusz <i>International Prostate Symptom Score</i>	197
Tab. 75. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	199

Spis ilustracji

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa syłodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (diagram QUOROM/PRISMA).	42
Ryc. 2. Chorzy, którzy przerwali badania SIL vs TAM (RR).....	67
Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali badania SIL vs TAM (RD).....	67
Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali badania SIL vs PLA (RR).....	68
Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali badania SIL vs PLA (RD).....	68
Ryc. 6. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wyniku kwestionariusza IPSS (MD).....	84
Ryc. 7. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS (RR).....	86
Ryc. 8. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS (RD).....	86
Ryc. 9. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza IPSS (MD).....	88
Ryc. 10. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (MD).....	89
Ryc. 11. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego w badaniu Chapple 2011 (RR).....	90
Ryc. 12. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego w badaniu Chapple 2011 (RD).....	90
Ryc. 13. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana objętości wydalanego moczu (MD).....	91
Ryc. 14. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji (MD).....	91
Ryc. 15. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wielkości prostaty w badaniu Pande 2014 (MD).....	93
Ryc. 16. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana oceny jakości życia (MD).	94
Ryc. 17. Analiza skuteczności SIL vs TAM – jakość życia, ocena w badaniu Chapple 2011 (RR).....	95
Ryc. 18. Analiza skuteczności SIL vs TAM – jakość życia, ocena w badaniu Chapple 2011 (RD).....	95
Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane łącznie (RR).....	103
Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	103
Ryc. 21. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).	104
Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	104
Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM –zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR).....	105
Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM –zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).....	105
Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR).....	106
Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).....	106
Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane (RR).	108

Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).....	109
Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).....	110
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	110
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie (RR).....	111
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	112
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).....	113
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	113
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RR).....	114
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	114
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR).....	115
Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).....	115
Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane (RR).....	117
Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).....	118
Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).....	119
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa SIL vs PLA – poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	119
Ryc. 43. Odsetki chorych, u których w wyniku stosowania sylodosyny (n = 308), tamsulosyny (n = 308) lub placebo (n = 148) doszło do zmniejszenia liczby epizodów nykturii o co najmniej jeden. ^{39,40}	147
Ryc. 44. Odsetki chorych, u których doszło do jednoczesnego zmniejszenia nasilenia trzech objawów: poczucia niezpełnego opróżnienia pęcherza po mikcji, częstomoczu i nykturii u wszystkich chorych i u chorych dotkniętych co najmniej 2 epizodami nykturii. ^{39,40}	147

Piśmiennictwo

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

³ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Finasteridum Bluefish. http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/Streszczenie_RMP_Part_VI_2_Finasteridum%20Bluefish.pdf [dostęp 04.06.2020 r.]

⁴ Szopiński T, Dobruch J, Chłosta PL, Borówka A. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH). Postępy Nauk Medycznych 4/2012, s. 362-370.

⁵ Kwias Z, Borówka A. Łagodny rozrost stercza - podstawowe wiadomości dla lekarza rodzinnego, Przew Lek 2001, 4, 10, 116-126.

⁶ Opalińska E, Stoma F, Michalak A, Latański M, Goniewicz M. Benign prostatic hyperplasia, prostate cancer and other prostate diseases diagnosed as a result of screening procedure among 1,004 men in the Lublin district. Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med. 2002;57(1):493-501.

⁷ AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza weryfikacyjna. 02.08.2013 r. http://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.]

⁸ 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.]

⁹ 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.]

¹⁰ 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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r> [dostęp 02.06.2020 r.]

- ¹¹ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- ¹² Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2012.
- ¹³ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- ¹⁴ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ¹⁵ Jung JH, Kim J, MacDonald R, Reddy B, Kim MH, Dahm P. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD012615. DOI: 10.1002/14651858.CD012615.pub2.
- ¹⁶ MacDonald R, Brasure M, Dahm P, Olson CM, Nelson VA, Fink HA, Risk MC, Rwabasonga B, Wilt TJ. Efficacy of newer medications for lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Aging Male*. 2019 Mar;22(1):1-11.
- ¹⁷ Brasure M, MacDonald R, Dahm P, Olson CM, Nelson VA, Fink HA, Risk M, Rwabasonga B, Wilt TJ. Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 May. Report No.: 16-EHC024-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
- ¹⁸ Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E; European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*. 2011 Mar;59(3):342-52.
- ¹⁹ Pande S, Hazra A, Kundu AK. Evaluation of silodosin in comparison to tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol*. 2014 Nov-Dec;46(6):601-7.
- ²⁰ Natarajan B, Kalra Y. Silodosin versus tamsulosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia- Our experience. *IOSR Journal Of Pharmacy*. Volume 5, Issue 6 (June 2015), PP. 08-10.
- ²¹ Ariwicaksono S. T. C., Prasetyo R. B., Prasadja N., Utomo N. B., Efficacy of silodosin vs tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind randomized clinical trial, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2019, 11, Special Issue 6, 101-103.
- ²² Manjunatha R, Pundarikaksha HP, Madhusudhana HR, Amarkumar J, Hanumantharaju BK. A randomized, comparative, open-label study of efficacy and tolerability of alfuzosin, tamsulosin and silodosin in benign prostatic hyperplasia. *Indian J Pharmacol*. 2016 Mar-Apr;48(2):134-40.
- ²³ Manchar CMS, Nagabhushana M, Karthikeyan VS, Sanjay RP, Kamath AJ, Keshavamurthy R. Safety and efficacy of tamsulosin, alfuzosin or silodosin as monotherapy for LUTS in BPH - a double-blind randomized trial. *Cent European J Urol*. 2017 Jun 30;70(2):148-153.

²⁴ Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective $\alpha(1A)$ -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol*. 2013 Jan;189(1 Suppl):S122-8.

²⁵ Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. *Urology*. 2009 Dec;74(6):1318-22.

²⁶ Osman NI, Chapple CR, Tammela TL, Eisenhardt A, Oelke M. Open-label, 9-month extension study investigating the uro-selective alpha-blocker silodosin in men with LUTS associated with BPH. *World J Urol*. 2015 May;33(5):697-706.

²⁷ Capogrosso P, Serino A, Ventimiglia E, Boeri L, Dehò F, Damiano R, Briganti A, Montorsi F, Salonia A. Effects of silodosin on sexual function - realistic picture from the everyday clinical practice. *Andrology*. 2015 Nov;3(6):1076-81.

²⁸ Montorsi F, Gandaglia G, Chapple C, Cruz F, Desgrandchamps F, Llorente C. Effectiveness and safety of silodosin in the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: A European phase IV clinical study (SiRE study). *Int J Urol*. 2016 Jul;23(7):572-9.

²⁹ Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, Kay HE, Reynard J, Chapple C, De La Rosette JJ, Kondo A. The ICS-'BPH' Study: the psychometric validity and reliability of the ICS male questionnaire. *Br J Urol*. 1996 Apr;77(4):554-62.

³⁰ Cho K. J., Lee J. Z., Song Y., S. Choi J. B., Kim D. K., Kim Y. T., Kim J. C., Evaluating the Efficacy and Safety of Silodosin on Nocturia in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia: A Multicenter, Prospective, Open-label, Single-arm, Phase IV Trial, *Urology*. 2018 Nov;121:153-157.

³¹

³² URPL. Urorec® komunikat. http://urpl.gov.pl/sites/default/files/UROREC_komunikat.pdf [dostęp 03.06.2020 r.]

³³ EMEA. <https://www.ema.europa.eu/en> [dostęp: 03.06.2020 r.]

³⁴ FDA. <http://www.fda.gov/> [dostęp 03.06.2020 r.]

³⁵ EnduraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports. <http://www.adrreports.eu/pl/search.html> [dostęp 03.06.2020 r.]

³⁶ VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring; <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp 03.06.2020 r.]

³⁷ 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. Karavitakis, I. Kyriazis, S. Malde, V. Sakalis, R. Umbach. Management of Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology 2020. <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#5> [dostęp 04.06.2020 r.]

³⁸ Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011 Jun;14(2):143-8.

- ³⁹ 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 04.06.2020 r.]
- ⁴⁰ Montorsi F., Profile of Silodosin. In: *Eur Urol Supply* 2010, 9(4): 491-495.
- ⁴¹ 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.]
- ⁴² Morgia G. Does the use of silodosin to treat benign prostatic hyperplasia really offer something new? *Eur Urol.* 2011 Mar;59(3):353-5.
- ⁴³ 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.
- ⁴⁴ 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=2ahUKEwjojbTfq9ThAhURonEKHR1fCWsQFjABegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fwww.auanet.org%2Fdocuments%2Feducation%2Fclinical-guidance%2FBenign-Prostatic-Hyperplasia.pdf&usq=AOvVaw0bcr19aKYY_VU2GjI_AxF [dostęp 04.06.2020 r.]
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ 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.]