Skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny (Findarts Duo) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, lipiec 2022

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Konsultacje

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa



Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **5**

Streszczenie **7**

1 Cel pracy **12**

2 Metodyka **13**

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych 13

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia 13

2.3 Strategia ekstrakcji danych 16

2.4 Ocena jakości informacji 17

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) 17

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne) 17

3 Wyniki przeglądu systematycznego **19**

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych. 19

3.1.1 Opracowania pierwotne 19

3.1.2 Badania efektywności praktycznej 20

3.1.3 Opracowania wtórne 22

3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych 24

3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy 25

3.4 Ocena jakości informacji 26

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej 29

4 Analiza wyników badań pierwotnych **32**

4.1 Skuteczność leczenia 32

4.1.1 Zmiana wartości uzyskanych w skali IPSS 33

4.1.2 Zmiana wartości szczytowego natężenia przepływu moczu (Qmax) 40

4.1.3 Skorygowana średnia procentowa zmiana objętości prostaty w stosunku do wartości początkowej 42

4.1.4 Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w objętości w strefie przejściowej 43

4.1.5 Progresja kliniczna 44

4.1.6 Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS) ..48

4.1.7 Ostre zatrzymanie moczu lub operacja związana z BPH 49

4.1.8 Liczba biopsji 52

4.1.9 Liczba diagnoz raka prostaty 52

4.1.10 Liczba uczestników z makroskopową hematurią 53

4.1.11 Liczba pacjentów z hematospermią 55

4.1.12 Wizyty u lekarza 58

4.2 Jakość życia 69

4.2.1 Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM) 69
4.2.2 Wyniki uzyskane w kwestionariuszu BPH impact index (BII)azja 99
4.3 Profil bezpieczeństwa 103
5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa 110
5.1.1 Publikacje z zakresu poszerzonej skuteczności i bezpieczeństwa 110
5.1.2 Bazy danych z zakresu farmakowigilancji 114
6 Bioekwiwalencja 117
7 Analiza wyników efektywności praktycznej 119
8 Dyskusja i ograniczenia 121
8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki 121
8.2 Zidentyfikowane ograniczenia 127
8.2.1 Ograniczenia analizy 127
8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych 128
8.3 Wyniki innych analiz 128
8.4 Siła dowodów 130
9 Wnioski 134
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych 135
Identyfikacja opracowań pierwotnych 135
Identyfikacja badań efektywności praktycznej 136
Identyfikacja opracowań wtórnych 137
Identyfikacja badań z zakresu bioekwiwalencji 138
Aneks 2. Prace włączone do opracowania 140
Badania pierwotne 140
Badania efektywności praktycznej 142
Badania wtórne 142
Badania z zakresu bioekwiwalencji 142
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania 143
Badania pierwotne 143
Badania efektywności praktycznej 144
Opracowania wtórne 144
Badania z zakresu bioekwiwalencji 145
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych 146
clinicaltrials.gov 146
clinicaltrialsregister.eu 147
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych 148
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych 150
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania 151
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania 152

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań **155**

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego **156**

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR **159**

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych **163**

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne **164**

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych **165**

Aneks 15. Kwestionariusze **177**

Kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Prostaty (IPSS) 177

Kwestionariusz Patient Perception of Study Medication (PPSM) 178

Kwestionariusz BPH impact index (BII) 179

Spis rysunków **180**

Spis tabel **181**

Bibliografia **192**

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
ARA	Antagoniści receptorów α1-adrenergicznych
AUA-SI	American Urological Association Symptom Index
AUR	Ostre zatrzymanie moczu (ang. *acute urinary retention*)
AWA	Analiza weryfikacyjna AOTMiT
b.d.	Brak danych
BII	BPH impact index
BOOI	Wskaźnik oceny przeszkody podpęcherzowej
BPE	Łagodny przerost prostaty (ang. *benign prostatic hyperplasia*)
BPO	Łagodna niedrożność prostaty (ang. *benign prostatic obstruction*)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. *disability adjusted life-years*)
DGN	Dolna granica normy
DHT	Dihydrotestosteron
DUT	Dutasteryd
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. *european public assessment report*)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GGN	Górna granica normy
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Authorite de Sante
HR	ryzyko względne (ang. *hazard ratio*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
IDC	Mimowolne skurcze mięśnia wypieracza (ang. *involuntary detrusor contractions*)
IIEF	International Index of Erectile Function
IPSS	International Prostate Score System
IQWIG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*)
LUTS	Objawy ze strony dolnych dróg oddechowych (ang. *lower urinary tract symptoms*)
MCC	Maksymalna pojemność cystometryczna pęcherza moczowego (ang. *maximum cystometric capacity*)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*)
OABSS	Overactive Bladder Symptom Score
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*)
OS	przeżycie ogólne (ang. *overall survival*)
p	istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*)
PSA	Swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*)
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
PVR	Objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. *post-voided residua*)
QoL	jakość życia (ang. *Quality of Life*)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*)
RD	różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
SD	odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SR	Przegląd systematyczny (ang. *systematic review*)
TAM	Tamsulozyna
TRUS	Ultrasonografia przezodbytnicza
TURP	Przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (ang. *transurethral resection of the prostate*)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
VV	Objętość oddawanego moczu (ang. *voided volume*)
YLL	Utracone lata życia (ang. *years of life lost*)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej tamsulosyną i dutasterydem (Findarts Duo) w leczeniu dorosłych pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe, dane poddano syntezie ilościowej.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 badanie RCT porównujące skojarzenie tamsulosyny i dutasterydu w dwóch oddzielnych tabletkach w porównaniu do monoterapii zarówno tamsulosyną, jak i dutasterydem (CombAT). Nie zidentyfikowano badań dotyczących skojarzenia tamsulosyny i dutasterydu w postaci jednej tabletki, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W dyskusji odniesiono się do wyników badania CONDUCT, które mimo że nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszej analizy, jednak dotyczyło skojarzenia dwóch analizowanych substancji w postaci jednej tabletce.

Badanie CombAT stanowi randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie 3. fazy. Czas obserwacji w badaniu wynosi 4 lata, przy czym główne oceny przeprowadzono w 2. i 4. roku analizy. Do badania włączano nieleczonych uprzednio mężczyzn w wieku ≥50 lat z rozpoznaniem klinicznym BPH na podstawie wywiadu lekarskiego i badania fizykalnego, w tym DRE oraz wartością IPSS ≥12 punktów w badaniu przesiewowym, PV ≥30 cm^3 w ocenie TRUS i całkowitym poziomem PSA w surowicy ≥1,5 ng/ml podczas badania przesiewowego. Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 4844 (ITT), z czego do grupy terapii skojarzonej włączono 1610 pacjentów, do grupy monoterapii dutasterydem: 1623 pacjentów, a do grupy monoterapii tamsulosyną: 1611 pacjentów.

Skuteczność terapii - zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Różnica efektu	
			MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana wartości IPSS	DUT + TAM vs TAM	1 rok	-1,10 (-1,52; -0,68)	<0,0001
		2 lata	-1,90 (-2,32; -1,48)	<0,0001
		3 lata	-2,30 (-2,74; -1,86)	<0,0001
		4 lata	-2,50 (-2,94; -2,06)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	-1,40 (-1,82; -0,98)	<0,0001
		2 lata	-1,30 (-1,72; -0,88)	<0,0001
		3 lata	-1,10 (-1,54; -0,66)	<0,0001
		4 lata	-1,00 (-1,44; -0,56)	<0,0001
Zmiana wartości podskali IPSS "storage"	DUT + TAM vs TAM	2 lata	-0,60 (-0,79; -0,41)	<0,0001
		4 lata	-0,90 (-1,44; -0,36)	0,0010
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	-0,50 (-0,69; -0,31)	<0,0001
		4 lata	-0,40 (-0,64; -0,16)	0,0010
	DUT + TAM vs TAM	2 lata	-1,30 (-1,58; -1,02)	<0,0001

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Różnica efektu	
			MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana wartości podskali IPSS "voiding"	DUT + TAM vs DUT	4 lata	-1,60 (-2,55; -0,65)	0,0010
		2 lata	-0,80 (-1,08; -0,52)	<0,0001
		4 lata	-0,50 (-0,80; -0,20)	0,0010
Zmiana Qmax	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1,10 (0,77; 1,43)	<0,0001
		2 lata	1,50 (1,17; 1,83)	<0,0001
		3 lata	2,00 (1,67; 2,33)	<0,0001
		4 lata	1,70 (1,34; 2,06)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	0,50 (0,17; 0,83)	0,0032
		2 lata	0,50 (0,17; 0,83)	0,0032
		3 lata	0,70 (0,37; 1,03)	<0,0001
		4 lata	0,40 (0,04; 0,76)	0,0297
Procentowa zmiana objętości prostaty	DUT + TAM vs TAM	1 rok	-22,60 (-24,51; -20,69)	<0,0001
		2 lata	-26,90 (-28,95; -24,85)	<0,0001
		3 lata	-29,20 (-31,47; -26,93)	<0,0001
		4 lata	-31,90 (-34,15; -29,65)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1,10 (-0,55; 2,75)	0,1912
		2 lata	1,10 (-0,60; 2,80)	0,2061
		3 lata	1,20 (-0,66; 3,06)	0,2055
		4 lata	0,70 (-1,12; 2,52)	0,4499
Zmiana objętości w strefie przejściowej	DUT + TAM vs TAM	1 rok	-22,80 (-33,09; -12,51)	<0,0001
		2 lata	-32,10 (-51,63; -12,57)	0,0014
		3 lata	-35,60 (-49,52; -21,68)	<0,0001
		4 lata	-36,10 (-51,60; -20,60)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	-1,60 (-10,86; 7,66)	0,7351
		2 lata	-0,60 (-16,53; 15,33)	0,9412
		3 lata	5,80 (-5,11; 16,71)	0,2981
		4 lata	8,60 (-3,41; 20,61)	0,1613
Zmiana w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS)	DUT + TAM vs TAM	1 rok	-0,20 (-0,28; -0,12)	<0,0001
		2 lata	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
		3 lata	-0,40 (-0,48; -0,32)	<0,0001
		4 lata	-0,40 (-0,48; -0,32)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	-0,20 (-0,28; -0,12)	<0,0001
		2 lata	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
		3 lata	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
		4 lata	-0,20 (-0,28; -0,12)	<0,0001

Skuteczność terapii - zmienne binarne

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	OR		RD	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Spadek wartości IPSS o ≥25%	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1,67 (1,45; 1,92)	<0,0001	12,08 (8,74; 15,43)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1,42 (1,23; 1,64)	<0,0001	8,12 (4,80; 11,43)	<0,0001
Spadek wartości IPSS o ≥2 punkty	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1,57 (1,35; 1,84)	<0,0001	8,99 (5,92; 12,05)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1,44 (1,23; 1,68)	<0,0001	7,02 (3,99; 10,06)	<0,0001
Spadek wartości IPSS o ≥3 punkty	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1,57 (1,36; 1,83)	<0,0001	9,98 (6,75; 13,21)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1,38 (1,19; 1,61)	<0,0001	6,98 (3,79; 10,18)	<0,0001
	DUT + TAM vs TAM	1 rok	0,75 (0,57; 1,00)	0,0468	-1,73 (-3,44; -0,03)	0,0460

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	OR		RD	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Liczba uczestników z pogorszeniem objawów (IPSS)		2 lata	0,46 (0,28; 0,76)	0,0025	-1,61 (-2,63; -0,59)	0,0019
		3 lata	0,33 (0,18; 0,60)	0,0003	-1,74 (-2,64; -0,84)	0,0002
		4 lata	0,58 (0,27; 1,22)	0,1477	-0,50 (-1,16; 0,17)	0,1426
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	0,64 (0,49; 0,85)	0,0017	-2,85 (-4,62; -1,09)	0,0015
		2 lata	0,60 (0,36; 1,02)	0,0590	-0,91 (-1,85; 0,02)	0,0561
		3 lata	0,61 (0,31; 1,19)	0,1473	-0,55 (-1,28; 0,18)	0,1428
		4 lata	0,85 (0,38; 1,91)	0,6968	-0,12 (-0,71; 0,47)	0,6964
Wzrost wartości Qmax o ≥30%	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1,63 (1,41; 1,89)	<0,0001	11,01 (7,75; 14,27)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1,19 (1,03; 1,37)	0,0187	4,02 (0,67; 7,36)	0,0185
Wzrost wartości Qmax o ≥3 ml/sek	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1,73 (1,49; 2,01)	<0,0001	12,00 (8,78; 15,23)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1,19 (1,03; 1,37)	0,0183	4,01 (0,68; 7,34)	0,0181
Progresja kliniczna BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,53 (0,43; 0,63)	<0,0001	-8,93 (-11,51; -6,35)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,67 (0,55; 0,81)	<0,0001	-5,20 (-7,67; -2,73)	<0,0001
Pogorszenie objawów o ≥4 punkty w skali IPSS	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,57 (0,46; 0,71)	<0,0001	-5,58 (-7,77; -3,39)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,63 (0,50; 0,79)	0,0001	-4,43 (-6,57; -2,29)	<0,0001
AUR związane z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,31 (0,20; 0,48)	<0,0001	-3,48 (-4,71; -2,24)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,70 (0,42; 1,17)	0,1736	-0,66 (-1,62; 0,29)	0,1711
Nietrzymanie moczu związane z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,75 (0,51; 1,09)	0,1291	-0,99 (-2,27; 0,28)	0,1278
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,82 (0,56; 1,20)	0,3042	-0,65 (-1,90; 0,59)	0,3032
Nawracająca UTI lub urosepsa związana z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,60 (0,14; 2,51)	0,4842	-0,12 (-0,47; 0,22)	0,4794
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,60 (0,14; 2,53)	0,4906	-0,12 (-0,46; 0,22)	0,4856
Niewydolność nerek związana z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,14 (0,02; 1,16)	0,0684	-0,37 (-0,72; -0,03)	0,0336
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,50 (0,05; 5,56)	0,5757	-0,06 (-0,27; 0,15)	0,5677
AUR lub operacja prostaty związana z BPH	DUT + TAM vs TAM	1 rok	0,72 (0,44; 1,17)	0,1834	-0,68 (-1,68; 0,32)	0,1814
		2 lata	0,22 (0,12; 0,39)	<0,0001	-2,98 (-4,02; -1,94)	<0,0001
		3 lata	0,33 (0,19; 0,60)	0,0003	-1,80 (-2,72; -0,88)	0,0001
		4 lata	0,32 (0,24; 0,43)	<0,0001	-7,69 (-9,55; -5,84)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1,08 (0,64; 1,84)	0,7643	0,14 (-0,76; 1,04)	0,7642
		2 lata	0,64 (0,33; 1,25)	0,1916	-0,49 (-1,21; 0,24)	0,1875
		3 lata	0,94 (0,47; 1,92)	0,8745	-0,05 (-0,73; 0,62)	0,8745
		4 lata	0,80 (0,57; 1,11)	0,1726	-1,01 (-2,47; 0,44)	0,1715
AUR	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,31 (0,21; 0,45)	<0,0001	-4,59 (-6,01; -3,17)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,80 (0,51; 1,25)	0,3236	-0,54 (-1,60; 0,53)	0,3224
Operacja związana z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,28 (0,20; 0,41)	<0,0001	-5,46 (-6,97; -3,95)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,68 (0,45; 1,03)	0,0667	-1,09 (-2,25; 0,07)	0,0648
Liczba biopsji	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,50 (0,40; 0,64)	<0,0001	-6,14 (-8,22; -4,06)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,80 (0,62; 1,03)	0,0806	-1,67 (-3,53; 0,20)	0,0799
Liczba diagnoz raka prostaty	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,58 (0,38; 0,87)	0,0091	-1,61 (-2,81; -0,42)	0,0083
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,89 (0,57; 1,39)	0,5940	-0,29 (-1,35; 0,77)	0,5937

Jakość życia

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Różnica efektu	
			MD (95% CI)	Wartość p
Całkowita wartość uzyskana w kwestionariuszu PPSM	DUT + TAM vs TAM	2 lata	-1,00 (-1,50; -0,50)	0,0001
		4 lata	-1,90 (-2,43; -1,37)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	-1,80 (-2,30; -1,30)	<0,0001

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Różnica efektu	
			MD (95% CI)	Wartość p
		4 lata	-1,60 (-2,13; -1,07)	<0,0001
Całościowa ocena wg kwestionariusza BII	DUT + TAM vs TAM	2 lata	-0,60 (-1,06; -0,14)	0,0100
		4 lata	-1,00 (-1,60; -0,40)	0,0010
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	-0,40 (-0,64; -0,16)	0,0010
		4 lata	-0,40 (-0,64; -0,16)	0,0010

Bezpieczeństwo i tolerancja

Punkt końcowy (48 tyg.)	DUT + TAM vs DUT			DUT + TAM vs TAM		
	OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)	OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
Jakiekolwiek AE	1,00 (0,85; 1,17)	0,9839	-	1,05 (0,90; 1,23)	0,5350	-
Jakiekolwiek poważne AE	0,88 (0,74; 1,05)	0,1545	-	0,83 (0,70; 0,99)	0,0371	33,70 (17,38; 550,20)
Jakiekolwiek AE związane z badanym lekiem	1,46 (1,24; 1,72)	<0,0001	14,28 (10,04; 24,72)	1,66 (1,41; 1,96)	<0,0001	11,09 (8,38; 16,38)
Jakiekolwiek poważne AE związane z badanym lekiem	1,01 (0,50; 2,02)	0,9818	-	1,00 (0,50; 2,01)	0,9986	-
Jakiekolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia	1,09 (0,89; 1,35)	0,4061	-	0,91 (0,75; 1,12)	0,3847	-
Jakiekolwiek AE związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia	1,54 (1,11; 2,12)	0,0089	49,51 (28,38; 193,70)	1,55 (1,12; 2,14)	0,0080	48,73 (28,12; 182,28)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥1% pacjentów w jakiejkolwiek grupie:						
Dysfunkcja erekcji	1,31 (1,01; 1,69)	0,0384	50,45 (25,95; 900,66)	1,87 (1,41; 2,48)	<0,0001	25,14 (17,43; 45,06)
Ejakulacja wsteczna	4,16 (2,39; 7,22)	<0,0001	33,45 (24,64; 52,06)	4,13 (2,38; 7,17)	<0,0001	33,53 (24,68; 52,31)
Spadek libido	1,33 (0,91; 1,94)	0,1401	-	2,04 (1,33; 3,14)	0,0011	50,28 (31,63; 122,52)
Brak ejakulacji	3,09 (1,75; 5,46)	0,0001	50,11 (33,84; 96,55)	3,06 (1,73; 5,42)	0,0001	50,30 (33,90; 97,41)
Spadek objętości nasienia	2,04 (1,11; 3,73)	0,0210	99,83 (54,47; 596,80)	2,02 (1,10; 3,70)	0,0224	100,56 (54,63; 632,27)
Brak libido	2,04 (1,11; 3,73)	0,0210	99,83 (54,47; 596,80)	2,02 (1,10; 3,70)	0,0224	100,56 (54,63; 632,27)
Zawroty głowy	2,04 (1,11; 3,73)	0,0210	99,83 (54,47; 596,80)	1,00 (0,61; 1,64)	0,9980	-
Powiększenie piersi	1,01 (0,61; 1,65)	0,9741	-	2,02 (1,10; 3,70)	0,0224	100,56 (54,63; 632,27)
Ból sutka	1,01 (0,50; 2,02)	0,9818	-	1,00 (0,50; 2,01)	0,9986	-
Tkliwość piersi	1,01 (0,50; 2,02)	0,9818	-	1,00 (0,50; 2,01)	0,9986	-

AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional harmful endpoint)

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Leczenie skojarzone dutasterydem i tamsulosyną znacznie przewyższa monoterapię tamsulosyną i dutasterydem pod względem złagodzenia objawów i zmniejszenia względnego ryzyka progresji klinicznej BPH u mężczyzn z powiększoną prostatą. Wykazano, że terapia skojarzona jest bezpieczna, a zaobserwowane zdarzenia niepożądane były zgodne z wcześniejszymi doświadczeniami z monoterapią dutasterydem i tamsulosyną.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny (Findarts Duo) w leczeniu dorosłych pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego wywołującym objawy umiarkowane i ciężkie.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Findarts Duo].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich objawami związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.
Interwencja (I)	Produkt leczniczy zawierający skojarzenie dutasterydu 0,5 mg i tamsulosyny 0,4 mg.
Komparator (C)	Jednoczesne leczenie dutasterydem 0,5 mg i tamsulosyną 0,4 mg. Monoterapia dutasterydem 0,5 mg. Monoterapia tamsulosyną 0,4 mg.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • wartości międzynarodowego wskaźnika objawów prostaty (IPSS); • czas do wystąpienia zdarzenia i odsetek pacjentów z AUR lub poddanych operacji prostaty związanej z BPH; • zmiana objętości prostaty (PV); • zmiana szczytowego natężenia przepływu moczu (Qmax) • zmiana objętości strefy przejściowej; • czas do progresji klinicznej BPH (zdefiniowanej jako jedno z następujących zdarzeń: pogorszenie objawów wg IPSS o ≥4 punkty na dwóch kolejnych wizytach; AUR związane z BPH; nietrzymanie moczu [przepełnienie lub parcie], nawracające zakażenie dróg moczowych lub urosepsa; niewydolność nerek związana z BPH); • odsetek pacjentów z krwiomoczem lub hematospermią związanymi z BPH. Jakość życia: • ocena w kwestionariuszu PPSM; • ocena w kwestionariuszu BII. Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych http://www.clinicaltrials.gov oraz https://www.clinicaltrialsregister.eu,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 02.06.2022.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i objawami od umiarkowanych do ciężkich	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Produkt leczniczy zawierający skojarzenie dutasterydu 0,5 mg i tamsulosyny 0,4 mg.	Produkt leczniczy zawierający skojarzenie dutasterydu i tamsulosyny podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Jednoczesne leczenie dutasterydem 0,5 mg i tamsulosyną 0,4 mg. Monoterapia dutasterydem 0,5 mg. Monoterapia tamsulosyną 0,4 mg.	Dutasteryd lub tamsulosyna podawane w innych dawkach niż zarejestrowana.
Punkty końcowe	Skuteczność: • wartości międzynarodowego wskaźnika objawów prostaty (IPSS); • czas do wystąpienia zdarzenia i odsetek pacjentów z AUR lub poddanych operacji prostaty związanej z BPH; • zmiana objętości prostaty (PV); • zmiana szczytowego natężenia przepływu moczu (Qmax) • zmiana objętości strefy przejściowej; • czas do progresji klinicznej BPH (zdefiniowanej jako jedno z następujących zdarzeń: pogorszenie objawów wg IPSS o ≥4 punkty na dwóch kolejnych wizytach; AUR związane z BPH; nietrzymanie moczu [przepełnienie lub parcie], nawracające zakażenie dróg moczowych lub urosepsa; niewydolność nerek związana z BPH); • odsetek pacjentów z krwiomoczem lub hematospermią związanymi z BPH. Jakość życia: • ocena w kwestionariuszu PPSM; • ocena w kwestionariuszu BII. Bezpieczeństwo:	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• zdarzenia niepożądane.	
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy *post hoc* badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań. włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy *post hoc* badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii) Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczano przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data, real world evidence*): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace poglądowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [redacted] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [redacted] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 11). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

* http://www.clinicaltrials.gov oraz https://www.clinicaltrialsregister.eu

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,†
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań (I2>50%), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.4 oraz arkusza Excel 365.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. odds ratio, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. risk difference, RD) i

† Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii skojarzonej dutasterydem i tamsulosyną z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted] Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 335 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 30 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 18 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 1 RCT dotyczące zastosowania skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny w analizowanej populacji. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy, w których analizowano by skojarzenie dutasterydu i tamsulosyny w postaci jednej tabletki, z tego względu zdecydowano się uwzględnić badanie obejmujące porównanie skojarzenia w postaci dwóch oddzielnych tabletek z monoterapią zarówno tamsulosyną, jak i dutasterydem.

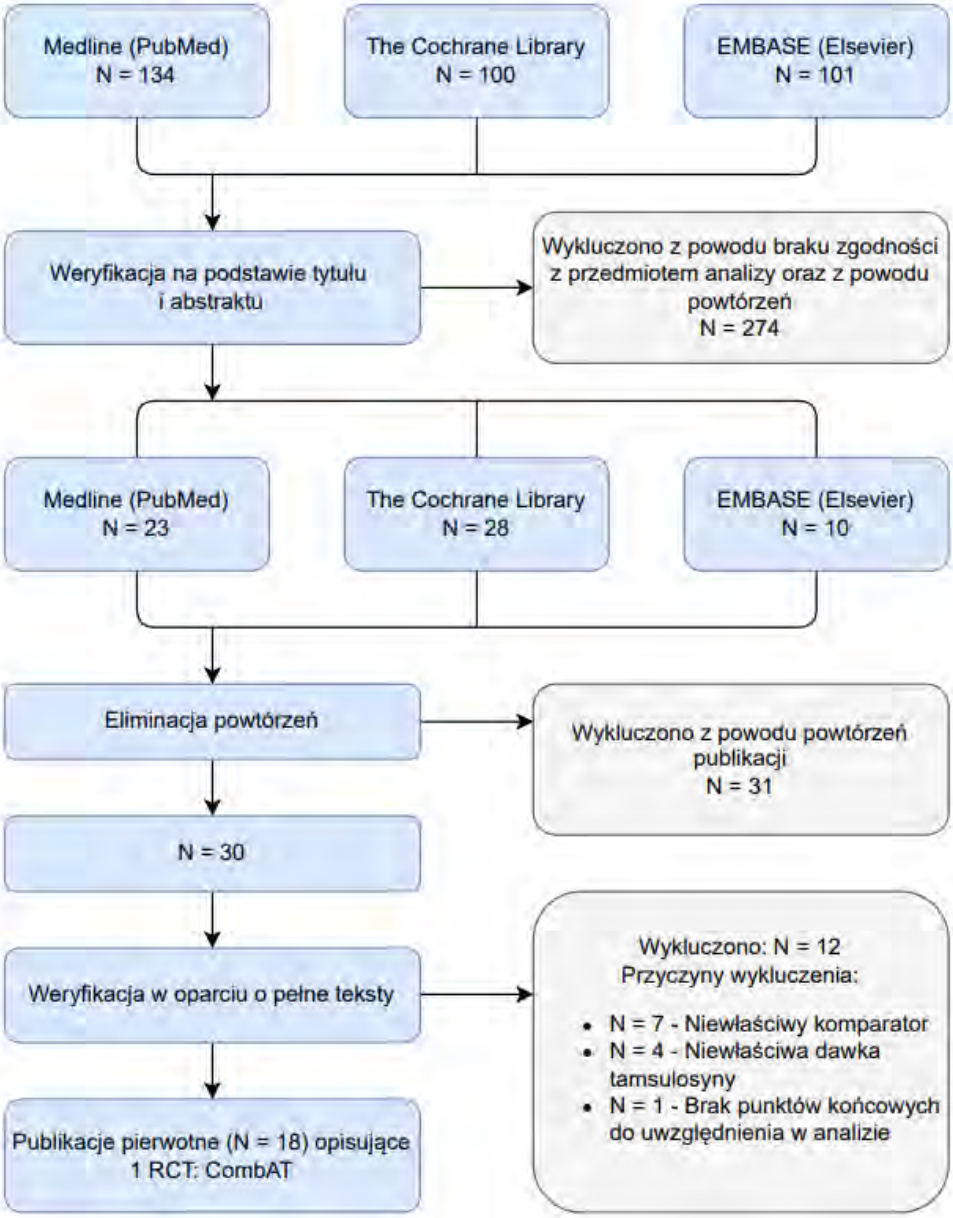
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dutasterydem i tamsulosyną włączono:

- badanie CombAT.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie https://clinicaltrials.gov, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted] Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 335 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 2 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 1 pracę pełno tekstową, która opisywała badanie efektywności praktycznej dotyczące zastosowania skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny w analizowanej populacji.

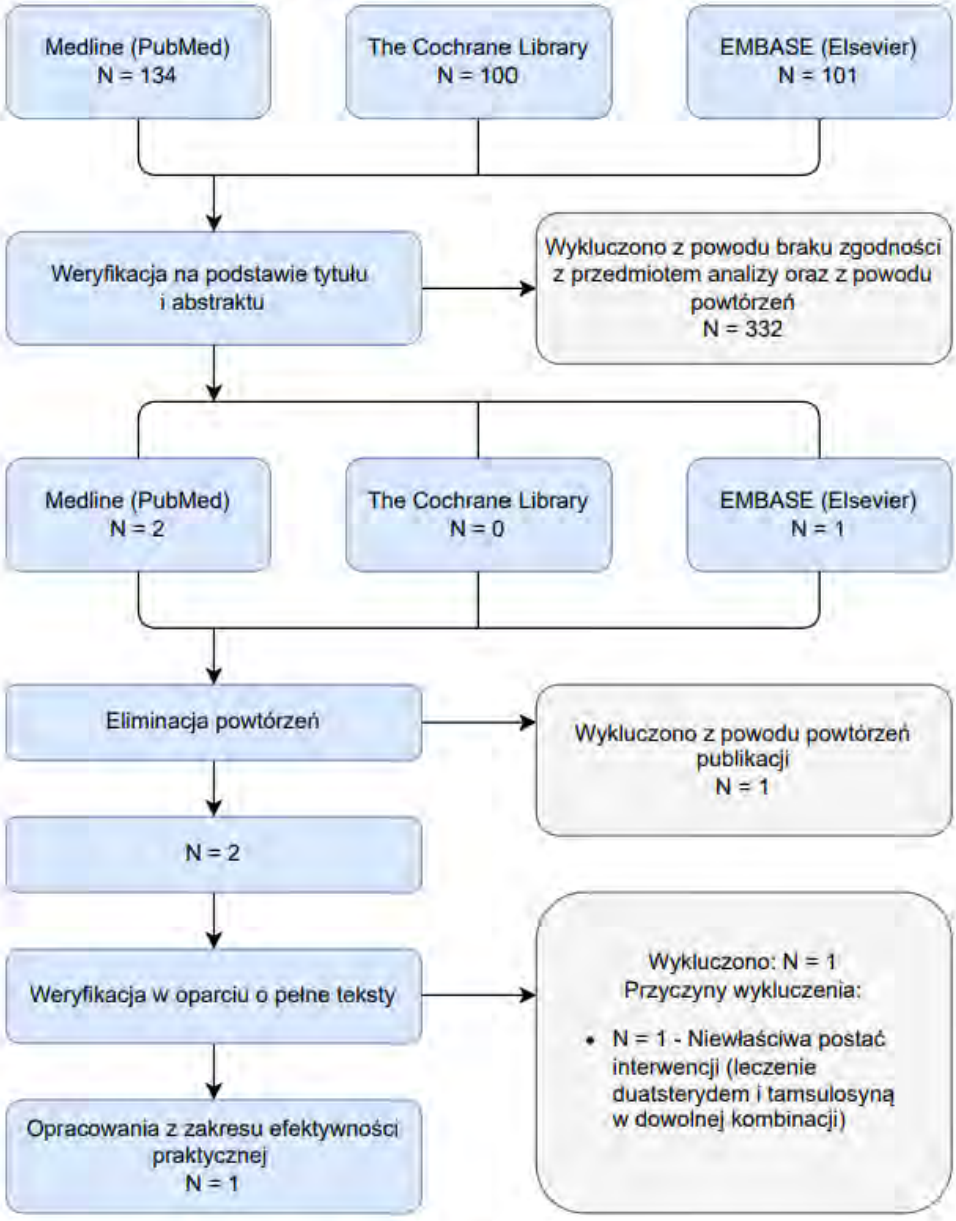
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny włączono:

- badanie Eisen 2020.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie https://clinicaltrials.gov, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.3 Opracowania wtórne

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted] Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 335 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy odrzucono wszystkie prace ze względu na brak zgodności z kryteriami włączenia do niniejszej analizy. Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, w którym analizowano skuteczność między innymi skojarzenia

dutasterydu i tamsulosyny w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

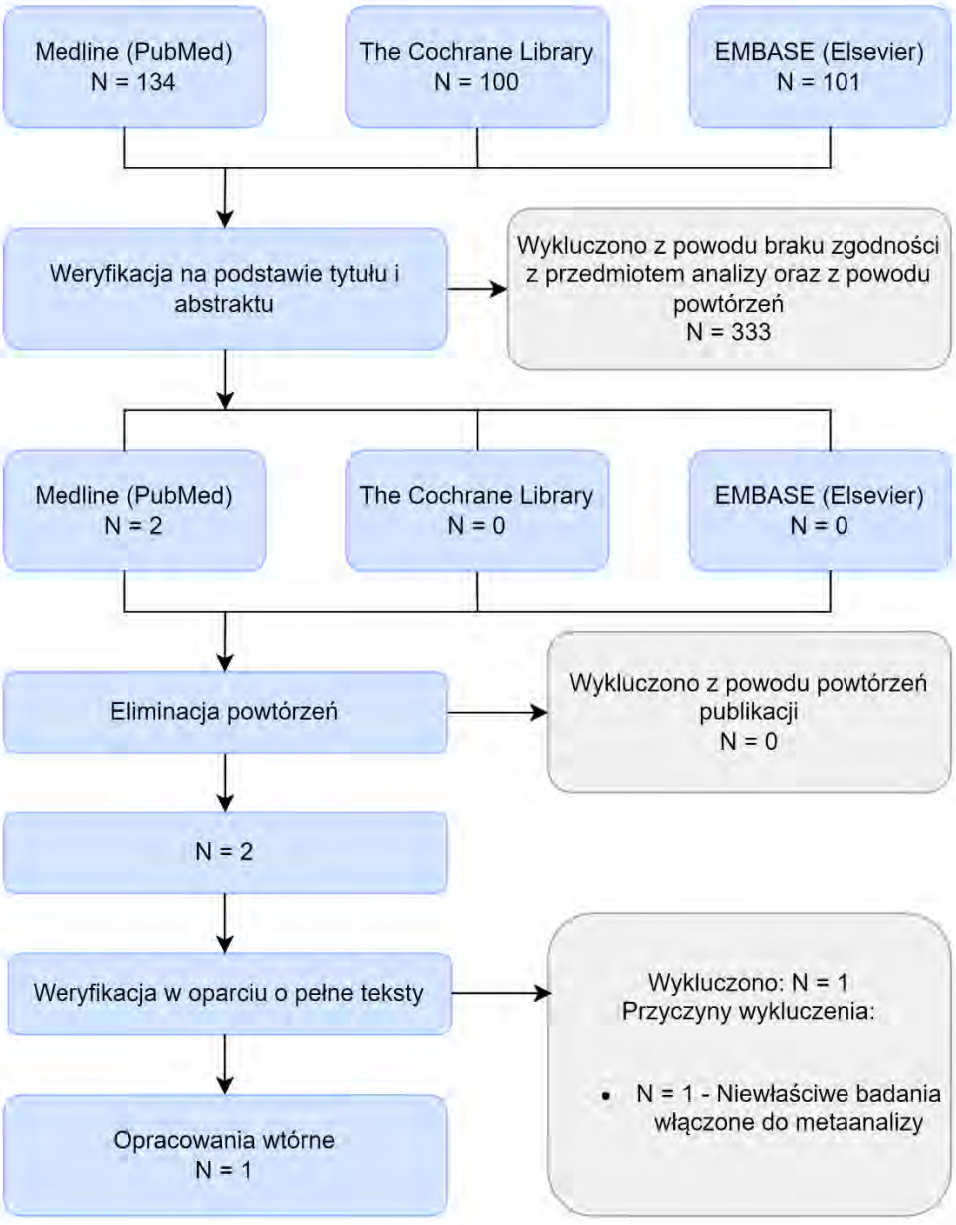
Do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Gacci 2014.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) — diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne, w którym analizowano wpływ leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, które spełniło predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.

Zidentyfikowane opracowanie wtórne podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Charakterystyka opracowań wtórnych.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Gacci 2014	Brak danych	**Cel** Przegląd systematyczny i metaanaliza dostępnych randomizowanych badań klinicznych (RCT) opisujących wpływ leczenia LUTS z powodu BPH na zaburzenia wytrysku **Przeszukane bazy** Pubmed,, Scopus, Cochrane **Przedział czasu objęty wyszukiwaniem** Brak danych	**Populacja** Pacjenci leczeni z powodu LUTS/BPH **Interwencja** Nie ograniczano wyszukiwania ze względu na stosowaną interwencję. Ogółem do badania włączano alfa-adrenolityki, inhibitory 5-alfa reduktazy, inhibitory fosfohiesterazy-5, leki antycholinergiczne i ekstrakty roślinne **Metodyka** Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa, w którym EjD został zidentyfikowany przy użyciu zarówno wyszukiwania tekstowego („ejakulat*", „wytrysk wsteczny", „anejakulacja", „dysfunkcja wytrysku"), jak i sieciowego („Ejakulacja"). Były 3 kryteria włączenia: badania z randomizacją, trwające co najmniej 12 tygodni; przedmiotem badania dotyczącego leczenia LUTS i zaburzeń wytrysku jest leczenie jakimkolwiek lekiem na LUTS/BPH; ogólne występowanie EjD.	**Włączone badania** Chapple 1996, Nickel 1996, Roehrborn 1996, Lepor 1996, Tenover 1997, McConnel 1998, Marberger 1998, Lepor 1998, Narayan 1998, Roehrborn 2002, Lee 2002, Rigatti 2003, Kirby 2003, McConnel 2003, Kawabe 2006, Pompeo 2006, Marks 2009, Roehrborn 2010, Chapple 2011, Nickel 2011, Yokoyama 2011, Yu 2011 **Wyniki** EjD występowało istotnie częściej w grupie alfa-adrenolityków (AB) niż w grupie placebo (OR: 5,88; p <0,0001), w szczególności biorąc pod uwagę tamsulozynę (OR: 8,58; p = 0,006) lub sylodosinę (OR: 32,5; p <0,0001), gdzie tamsulozyna wiązała się ze znacznie niższym ryzykiem EjD niż sylodosina (OR: 0,09; p <0,00001). Stosowanie doksazosyny i terazosyny wiązało się z ryzykiem podobnym do placebo. Meta-regresja wykazała, że EjD było związane z IPSS i Q_{max} zarówno przed, jak i po leczeniu AB, podczas gdy analiza wieloczynnikowa wykazała, że EjD była niezależnie związana z poprawą IPSS (0,2012; P <0,0001) i Q_{max} (0,522; P <0,0001). EjD było istotnie częstsze w przypadku 5ARI w porównaniu z placebo (OR: 2,73; p < 0,0001). Zarówno finasteryd (OR 2,70; p<0,0001), jak i dutasteryd (OR: 2,81; p = 0,0002) wiązały się ze znacznie wyższym ryzykiem EjD niż placebo. EjD występowało istotnie częściej w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu z samymi AB (OR: 3,75; p <0,0001) lub z samym 5ARI (OR: 2,76; p = 0,02). **Wnioski**

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
				Zarówno AB, jak i 5ARI były związane ze znacznie wyższym ryzykiem EjD niż placebo. Im bardziej AB jest skuteczny w czasie, tym większa jest częstość występowania EjD. Finasteryd ma takie samo ryzyko wywołania EjD jak Dutasteryd. Terapia skojarzona z AB i 5ARI spowodowała 3-krotnie zwiększone ryzyko EjD w porównaniu z samymi AB lub 5ARI. Dane te mogą być istotne zarówno przy doborze leków, jak i poradnictwie dla pacjentów.

3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono jedno kontrolowane badanie kliniczne, które szczegółowo opisano Aneksach 5-9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania CombAT włączonego do analizy.

Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania CombAT **Źródło finansowania** Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline	**Badanie 3 fazy:** Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie **Interwencja** skojarzenie dutasterydu 0,5 mg i tamsulosyny 0,4 mg **Komparator** monoterapia dutasterydem 0,5 mg monoterapia tamsulosyną 0,4 mg **Czas obserwacji** 4 lata **Hipoteza** Superiority	**Kryteria włączenia** • Mężczyźni w wieku ≥50 lat • Rozpoznanie kliniczne BPH na podstawie wywiadu lekarskiego i badania fizykalnego, w tym DRE • IPSS ≥12 punktów w badaniu przesiewowym • PV ≥30 cm^3 w ocenie TRUS • Całkowity poziom PSA w surowicy ≥1,5 ng/ml podczas badania przesiewowego • Q_{max} >5 ml/s i ≤15 ml/s oraz minimalna objętość mikcji ≥125 ml podczas badania przesiewowego (na podstawie dwóch mikcji) • Chęć i zdolność do wyrażenia pisemnej świadomej zgody i przestrzegania procedur badania • Biegła znajomość w mowie i piśmie lokalnego języka z umiejętnością czytania, rozumienia i zapisywania informacji w kwestionariuszach IPSS, BII i PPSM. **Kryteria wykluczenia** • Całkowity poziom PSA >10,0 ng/ml w surowicy podczas badania przesiewowego • Wywiad w kierunku raka prostaty; pacjenci z niejasnym wynikiem USG lub DRE, którzy mieli ujemną biopsję w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania i ze stabilnym poziomem PSA kwalifikują się do udziału w badaniu • Wcześniejsza operacja prostaty lub inne procedury inwazyjne w leczeniu BPH	**Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe** • Liczba zdarzeń ostrego zatrzymania moczu (AUR) lub operacji gruczołu krokowego związanej z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) we wskazanych okresach czasu. • Liczba uczestników z operacją związaną z AUR lub BPH **Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe** • Liczba zdarzeń pierwszej progresji klinicznej BPH • Liczba uczestników z każdym z pięciu elementów progresji klinicznej BPH • Liczba zdarzeń pogorszenia objawów • Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii związanej z BPH po rozpoczęciu leczenia • Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii związanej z BPH po rozpoczęciu leczenia • Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS) • Skorygowana średnia zmiana natężenia przepływu moczu (Q_{max}) w stosunku do wartości początkowej • Skorygowana średnia procentowa zmiana objętości prostaty w stosunku do wartości początkowej • Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w objętości strefy przejściowej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Wywiad w kierunku elastycznej/sztywnej cystoskopii lub innego oprzyrządowania cewki moczowej w ciągu 7 dni przed wizytą przesiewową • Wywiad w kierunku AUR w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową • Objętość resztkowa po mikcji >250 ml (USG nadłonowe) podczas badania przesiewowego • Stosowanie w przeszłości dowolnego 5ARI, jakichkolwiek leków o właściwościach antyandrogennych lub innych leków mających wpływ na ginekomastię lub mogących wpływać na PV w ciągu 6 miesięcy od historycznej wizyty TRUS lub wizyty przesiewowej i przez całe badanie (inne niż jako lek badany); wcześniejsze stosowanie dutasterydu nie powinno mieć miejsca w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania lub historycznej TRUS; przewlekłe stosowanie metronidazolu jest zabronione • Zastosowanie fitoterapii w laczeniu BPH w ciągu 2 tygodni od wizyty przesiewowej i/lub przewidywanie, że będzie potrzebna fitoterapia w trakcie badania • Stosowanie jakichkolwiek blokerów receptorów α-adrenergicznych w ciągu 2 tygodni od wizyty przesiewowej i/lub przewidywanie, że będą potrzebne jakiekolwiek α-adrenolityki inne niż tamsulosyna podczas badania • Stosowanie jakichkolwiek agonistów receptorów α-adrenergicznych lub leków antycholinergicznych lub cholinergicznych w ciągu 48 godzin przed wszystkimi ocenami uroflometrii • Wywiad w kierunku niedociśnienia ortostatycznego, zawrotów głowy lub jakichkolwiek innych oznak i objawów ortostazy, które w opinii badacza mogą być zaostrzone przez tamsulosynę i skutkować narażeniem podmiotu na ryzyko urazu **Liczba pacjentów** N=4844 (ITT) Interwencja (terapia skojarzona): n=1610 Komparator (monoterapia dutasterydem): n=1623 Komparator (monoterapia tamsulosyną): n=1611	• Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa w związku z objawami AUR od ostatniej wizyty w ramach badania • Liczba odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik poszedłby na wizytę do lekarza rodzinnego/urologa w związku z objawami AUR, gdyby wizyta w ramach badania nie była zaplanowana?" • Liczba wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa dotyczących operacji związanych z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania • Liczba odpowiedzi „tak" na pytanie: „Czy uczestnik poszedłby na wizytę do lekarza rodzinnego/urologa w związku z operacją związaną z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania?" • Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa, które miałyby miejsce, gdyby nie zaplanowano wizyty w ramach badania (w tym wizyty wynikające z UTI, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.) • Liczba zaplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa (ambulatoryjnych), niezwiązanych z badaniem (w tym wizyt wynikających z ZUM, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.) **Jakość życia** • Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wyniku w skali BPH Impact Index (BII) • Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS) • Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM) **Bezpieczeństwo** • Zgony • Poważne zdarzenia niepożądane • Zdarzenia niepożądane inne niż poważne

3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2. narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie

poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych"), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono sześć najistotniejszych z punktu widzenia jednostki chorobowej punków końcowych:

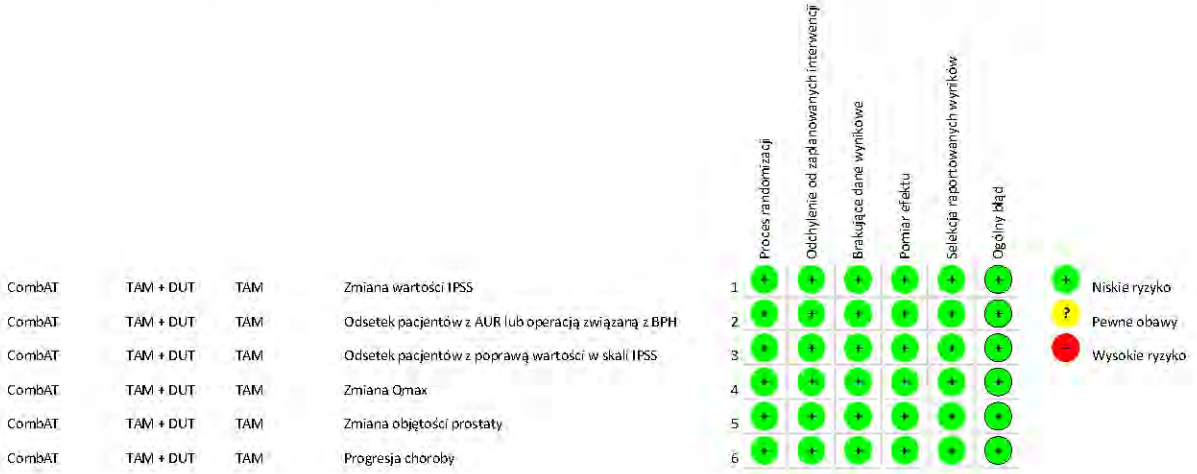
- zmiana wartości uzyskanej w skali IPSS (pierwszorzędowy punkt końcowy w 2. roku analizy);
- odsetek pacjentów z ostrym zatrzymaniem moczu (AUR) lub operacją związaną z BPH (pierwszorzędowy punkt końcowy w 4. roku analizy);
- odsetek pacjentów z poprawą wartości w skali IPSS;
- zmiana wartości maksymalnego przepływu moczu (Qmax);
- zmiana objętości prostaty;
- progresja choroby.

Należy mieć na uwadze, że oceny ryzyka błędu systematycznego pod względem poszczególnych punktów końcowych mają zastosowanie niezależnie od momentu oceny, a także mają zastosowanie do poszczególnych składowych danego punktu (tj. np. w przypadku progresji choroby taka sama ocena przypisana jest do każdego z punktów końcowych odpowiadających poszczególnym składowym progresji choroby, a w przypadku zmiany wartości IPSS ta sama ocena stosuje się nie tylko do bezwzględnej zmiany, ale także do zmiany o ≥25%, ≥2 punkty, ≥3 punkty itd.).

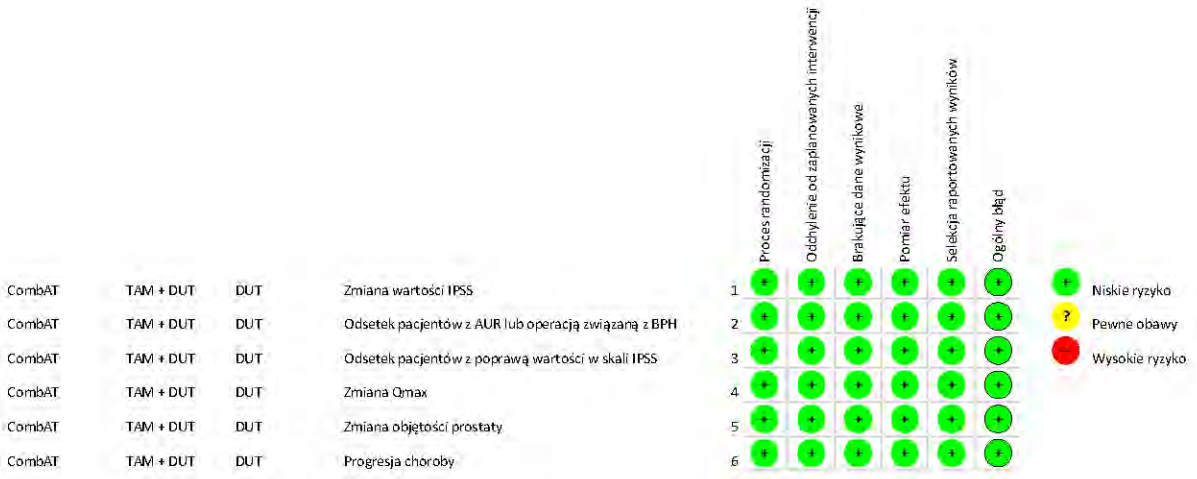
Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Badanie CombAT oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w zakresie każdego z sześciu ocenianych punktów końcowych. Wysokie oceny wynikały z poprawnie przeprowadzonej randomizacji i poprawnie ukrytym kodzie, podwójnego zaślepienia, oceny poszczególnych punktów końcowych w grupie wszystkich lub prawie wszystkich włączonych do analizy pacjentów, braku niewytłumaczalnej utraty pacjentów z obserwacji oraz z raportowania wyników dla wszystkich założonych wyjściowo punktów końcowych. Szczegóły oceny przedstawiono graficznie na Rys. 4 (porównanie terapii skojarzonej z monoterapią tamsulosyną), Rys. 5 (porównanie terapii skojarzonej z monoterapią dutasterydem) i Rys. 6 (rozkład procentowy punktacji - diagram ma zastosowywanie zarówno do porównania z monoterapią tamsulosyną, jak i monoterapią dutasterydem.

Rys. 4. Ocena ryzyka błędu w skali RoB-2 - badanie CombAT - tamsulosyna + dutasteryd vs tamsulosyna.



Rys. 5. Ocena ryzyka błędu w skali RoB-2 - badanie CombAT - tamsulosyna + dutasteryd vs dutasteryd.



Rys. 6. Ocena ryzyka błędu w skali RoB-2 - badanie CombAT - procentowo.



3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonym badaniu (badanie CombAT) z populacją określoną w kryteriach włączenia do niniejszej analizy, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy, spójność wewnętrzna nie dotyczy tej sytuacji. Należy przy tym mieć na uwadze, iż nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy, których interwencję stanowiłyby dutasteryd i tamsulosyna podawane w jednej tabletce.

W zidentyfikowanym badaniu technologie opcjonalne stanowią dutasteryd i tamsulosyna podawane w monoterapii. Wykorzystanie badania z nie do końca odpowiadającymi kryteriom włączenia interwencją i technologiami opcjonalnymi, podyktowane dostępnością danych, stanowi pewne ograniczenie analizy.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia łagodnego przerostu gruczołu krokowego (zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz wcześniejszymi analizami weryfikacyjnymi AOTMiT z zakresu łagodnego przerostu gruczołu krokowego [APD Findarts Duo]).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, jest:

- w 2. roku analizy: zmiana wartości międzynarodowego wskaźnika objawów prostaty (IPSS) w stosunku do wartości wyjściowej;
- w 4. roku analizy: czas do wystąpienia zdarzenia i odsetek pacjentów z AUR lub poddanych operacji prostaty związanej z BPH.

Drugorzędowe punkty końcowe stanowią:

- w 2. roku analizy:
    - całkowita zmiana PV w stosunku do wartości początkowej;
    - odsetek pacjentów z poprawą w skali IPSS o ≥2 i ≥3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej;
    - odsetek pacjentów z poprawą o ≥25% w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości w skali IPSS;
    - zmiana szczytowego natężenia przepływu moczu (Qmax) w stosunku do wartości wyjściowej;
    - odsetek pacjentów z poprawą Qmax o ≥3 ml/s oraz;
    - poprawa o ≥30% w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości Qmax;
    - zmiana objętości strefy przejściowej w stosunku do wartości wyjściowej, jak przeanalizowano w podgrupie pacjentów.
- w 4. roku analizy:
    - czas do progresji klinicznej BPH (zdefiniowanej jako jedno z następujących zdarzeń: pogorszenie objawów wg IPSS o ≥4 punkty na dwóch kolejnych wizytach; AUR związane z BPH; nietrzymanie moczu [przepełnienie lub parcie], nawracające zakażenie dróg moczowych lub urosepsa; niewydolność nerek związana z BPH);
    - pogorszenie objawów według IPSS o ≥4 punkty podczas dwóch kolejnych wizyt;
    - czas do zdarzenia i odsetek osób z AUR lub poddanie się operacji prostaty związanej z BPH;
    - odsetek pacjentów z krwiomoczem lub hematospermią związanymi z BPH po badaniu wyjściowym;

- ponadto, wszystkie 2-letnie pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe są również uznane za drugorzędowe punkty końcowe w 4. roku analizy.

Wyżej wymienione punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Włączone do analizy badanie oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia skojarzeniem dutasterydu i tamsulosyny. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8. Opisy kwestionariuszy wykorzystanych do oceny skuteczności terapii oraz jakości życia pacjentów przedstawiono w Aneksie 15.

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędowe punkty końcowe:
  - w 2. roku analizy: zmiana wartości międzynarodowego wskaźnika objawów prostaty (IPSS) w stosunku do wartości wyjściowej;
  - w 4. roku analizy: czas do wystąpienia zdarzenia i odsetek pacjentów z AUR lub poddanych operacji prostaty związanej z BPH;
- drugorzędowe punkty końcowe:
  - w 2. roku analizy:
    - całkowita zmiana PV w stosunku do wartości początkowej;
    - odsetek pacjentów z poprawą w skali IPSS o ≥2 i ≥3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej;
    - odsetek pacjentów z poprawą o ≥25% w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości w skali IPSS;
    - zmiana szczytowego natężenia przepływu moczu (Qmax) w stosunku do wartości wyjściowej;
    - odsetek pacjentów z poprawą Qmax o ≥3 ml/s oraz;
    - poprawa o ≥30% w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości Qmax;
    - zmiana objętości strefy przejściowej w stosunku do wartości wyjściowej, jak przeanalizowano w podgrupie pacjentów.
  - w 4. roku analizy:
    - czas do progresji klinicznej BPH (zdefiniowanej jako jedno z następujących zdarzeń: pogorszenie objawów wg IPSS o ≥4 punkty na dwóch kolejnych wizytach; AUR związane z BPH; nietrzymanie moczu [przepełnienie lub parcie], nawracające zakażenie dróg moczowych lub urosepsa; niewydolność nerek związana z BPH);
    - pogorszenie objawów według IPSS o ≥4 punkty podczas dwóch kolejnych wizyt;
    - czas do zdarzenia i odsetek osób z AUR lub poddanie się operacji prostaty związanej z BPH;

- odsetek pacjentów z krwiomoczem lub hematospermią związanymi z BPH po badaniu wyjściowym;
- ponadto, wszystkie 2-letnie pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe są również uznane za drugorzędowe punkty końcowe w 4. roku analizy.

4.1.1 Zmiana wartości uzyskanych w skali IPSS

4.1.1.1 Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS)

W zakresie średniej zmiany od wartości wyjściowej pod względem wyniku uzyskanego w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS), odnotowano istotną statystycznie zmianę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
1 rok*	1575	-5,60	5,95	1582	-4,50	5,97	-1,10 (-1,52; -0,68)	<0,0001
2 lata*	1575	-6,20	5,95	1582	-4,30	5,97	-1,90 (-2,32; -1,48)	<0,0001
3 lata**	1575	-6,30	6,35	1582	-4,00	6,36	-2,30 (-2,74; -1,86)	<0,0001
4 lata**	1575	-6,30	6,35	1582	-3,80	6,36	-2,50 (-2,94; -2,06)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

* Dane dotyczące średniej zmiany pochodzą z publikacji Roehrborn 2008 - dane na wykresie; wartości SD pochodzą z bazy clinicaltrials.gov. ** Dane dotyczące średniej zmiany pochodzą z publikacji Roehrborn 2010 - dane na wykresie; wartości SD pochodzą z bazy clinicaltrials.gov.

Podobnie w przypadku monoterapii dutasterydem, w zakresie analizowanego punktu końcowego odnotowano istotną statystycznie zmianę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii dutasterydem w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
1 rok*	1575	-5,60	5,95	1592	-4,20	5,98	-1,40 (-1,82; -0,98)	<0,0001
2 lata*	1575	-6,20	5,95	1592	-4,90	5,98	-1,30 (-1,72; -0,88)	<0,0001
3 lata**	1575	-6,30	6,35	1592	-5,20	6,38	-1,10 (-1,54; -0,66)	<0,0001
4 lata**	1575	-6,30	6,35	1592	-5,30	6,38	-1,00 (-1,44; -0,56)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p

* Dane dotyczące średniej zmiany pochodzą z publikacji Roehrborn 2008 - dane na wykresie; wartości SD pochodzą z bazy clinicaltrials.gov. ** Dane dotyczące średniej zmiany pochodzą z publikacji Roehrborn 2010 - dane na wykresie; wartości SD pochodzą z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.1.2 Spadek wartości uzyskanej w skali IPSS

4.1.1.2.1 Spadek wartości IPSS o ≥25% w stosunku do wartości wyjściowej

W zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano spadek wartości uzyskanej w kwestionariuszu o ≥25% w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w monoterapii w 2. analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Spadek wartości IPSS o ≥25% w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
2 lata	1080*/1610 (67,1%)	886*/1611 (55,0%)	1,67 (1,45; 1,92)	<0,0001	12,08 (8,74; 15,43)	<0,0001	8,28 (6,48; 11,44)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2008.
* Dane wyliczone z wartości procentowych.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem również odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy na korzyść grupy terapii skojarzonej - szczegóły przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Spadek wartości IPSS o ≥25% w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
2 lata	1080*/1610 (67,1%)	957*/1623 (59,0%)	1,42 (1,23; 1,64)	<0,0001	8,12 (4,80; 11,43)	<0,0001	12,32 (8,75; 20,83)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2008.
* Dane wyliczone z wartości procentowych.

4.1.1.2.2 Spadek wartości IPSS o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej

W zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano spadek wartości uzyskanej w kwestionariuszu o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w monoterapii w 2. analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Spadek wartości IPSS o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
2 lata	1240*/1610 (77,0%)	1096*/1611 (68,0%)	1,57 (1,35; 1,84)	<0,0001	8,99 (5,92; 12,05)	<0,0001	11,13 (8,30; 16,90)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2008.
* Dane wyliczone z wartości procentowych.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem również odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy na korzyść grupy terapii skojarzonej - szczegóły przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Spadek wartości IPSS o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
2 lata	1240*/1610 (77,0%)	1136*/1623 (70,0%)	1,44 (1,23; 1,68)	<0,0001	7,02 (3,99; 10,06)	<0,0001	14,24 (9,94; 25,05)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2008.
* Dane wyliczone z wartości procentowych.

4.1.1.2.3 Spadek wartości IPSS o ≥3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej

W zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano spadek wartości uzyskanej w kwestionariuszu o ≥3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w monoterapii w 2. analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Spadek wartości IPSS o ≥3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
2 lata	1159*/1610 (72,0%)	999*/1611 (62,0%)	1,57 (1,36; 1,83)	<0,0001	9,98 (6,75; 13,21)	<0,0001	10,02 (7,57; 14,82)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2008.
* Dane wyliczone z wartości procentowych.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem również odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy na korzyść grupy terapii skojarzonej - szczegóły przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Spadek wartości IPSS o ≥3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
2 lata	1159*/1610 (72,0%)	1055*/1623 (65,0%)	1,38 (1,19; 1,61)	<0,0001	6,98 (3,79; 10,18)	<0,0001	14,32 (9,83; 26,38)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2008.
* Dane wyliczone z wartości procentowych.

4.1.1.3 Liczba uczestników z pogorszeniem objawów (IPSS)

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów, w 1., 2. i 3. roku odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W 4. roku analizy nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Liczba uczestników z pogorszeniem objawów (IPSS) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	91/1610 (5,7%)	119/1611 (7,4%)	0,75 (0,57; 1,00)	0,0468	-1,73 (-3,44; -0,03)	0,0460	57,65 (29,08; 3278,59)
2 lata	23/1610 (1,4%)	49/1611 (3,0%)	0,46 (0,28; 0,76)	0,0025	-1,61 (-2,63; -0,59)	0,0019	62,00 (37,99; 168,47)
3 lata	14/1610 (0,9%)	42/1611 (2,6%)	0,33 (0,18; 0,60)	0,0003	-1,74 (-2,64; -0,84)	0,0002	57,55 (37,91; 119,49)
4 lata	11/1610 (0,7%)	19/1611 (1,2%)	0,58 (0,27; 1,22)	0,1477	-0,50 (-1,16; 0,17)	0,1426	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy terapii skojarzonej w 1. roku analizy. W kolejnych latach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Liczba uczestników z pogorszeniem objawów (IPSS) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	91/1610 (5,7%)	138/1623 (8,5%)	0,64 (0,49; 0,85)	0,0017	-2,85 (-4,62; -1,09)	0,0015	35,08 (21,67; 92,08)
2 lata	23/1610 (1,4%)	38/1623 (2,3%)	0,60 (0,36; 1,02)	0,0590	-0,91 (-1,85; 0,02)	0,0561	-

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 lata	14/1610 (0,9%)	23/1623 (1,4%)	0,61 (0,31; 1,19)	0,1473	-0,55 (-1,28; 0,18)	0,1428	-
4 lata	11/1610 (0,7%)	13/1623 (0,8%)	0,85 (0,38; 1,91)	0,6968	-0,12 (-0,71; 0,47)	0,6964	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.1.4 Redukcja w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "storage"

Pod względem redukcji wartości uzyskanej w podskali IPSS „storage" w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną, zarówno w 2., jak i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Redukcja w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "storage" - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata*	1559	-2,20	2,76	1570	-1,60	2,77	-0,60 (-0,79; -0,41)	<0,0001
4 lata**	1559	-2,30	b.d.	1570	-1,40	b.d.	-0,90 (-1,44; -0,36)	0,0010

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.
*Dane z publikacji Becher 2009
*Dane z publikacji Montorsi 2011

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy terapii skojarzonej w 2. i 4. roku analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Redukcja w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "storage" - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata*	1559	-2,20	2,76	1566	-1,70	2,77	-0,50 (-0,69; -0,31)	<0,0001
4 lata**	1559	-2,30	b.d.	1566	-1,90	b.d.	-0,40 (-0,64; -0,16)	0,0010

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.
*Dane z publikacji Becher 2009
*Dane z publikacji Montorsi 2011

4.1.1.5 Redukcja w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "voiding"

Pod względem redukcji wartości uzyskanej w podskali IPSS „voiding" w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów

stosujących terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną, zarówno w 2., jak i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Redukcja w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "voiding" - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata	1559	-4,00	3,95	1570	-2,70	3,96	-1,30 (-1,58; -1,02)	<0,0001
4 lata	1559	-4,00	b.d.	1570	-2,40	b.d.	-1,60 (-2,55; -0,65)	0,0010

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.
Dane z publikacji Becher 2009.

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy terapii skojarzonej w 2. i 4. roku analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Redukcja w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "voiding" - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata	1559	-4,00	3,95	1566	-3,20	3,96	-0,80 (-1,08; -0,52)	<0,0001
4 lata	1559	-4,00	b.d.	1566	-3,50	b.d.	-0,50 (-0,80; -0,20)	0,0010

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.
Dane z publikacji Becher 2009.

4.1.1.6 Zmiana względem wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w pytaniu 7 kwestionariusza IPSS (nokturia)

Pod względem zmiany wartości uzyskanej pod względem wartości uzyskanej w pytaniu 7. kwestionariusza IPSS (nokturia) w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną w 2. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Zmiana względem wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w pytaniu 7. kwestionariusza IPSS (nokturia) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata	1610	-0,50	b.d.	1611	-0,40	b.d.	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,0100
4 lata	1610	-0,50	b.d.	1611	-0,30	b.d.	-0,20 (-0,35; -0,05)	0,0100

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.
Dane z publikacji Oelke 2014.

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy terapii skojarzonej w 2. i 4. roku analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Zmiana względem wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w pytaniu 7 kwestionariusza IPSS (nokturia) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata	1610	-0,50	b.d.	1623	-0,40	b.d.	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,0100
4 lata	1610	-0,50	b.d.	1623	-0,40	b.d.	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,0100

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.
Dane z publikacji Oelke 2014.

4.1.1.7 Zmiana względem wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w pytaniu 8 kwestionariusza IPSS

Pod względem zmiany wartości uzyskanej pod względem wartości uzyskanej w pytaniu 8. kwestionariusza IPSS w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną w 2. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Zmiana względem wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w pytaniu 8. kwestionariusza IPSS - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata*	1610	-1,40	1,20	1611	-1,10	1,20	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
4 lata**	1610	-1,50	b.d.	1611	-1,10	b.d.	-0,40 (-0,64; -0,16)	0,0010

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.
* Dane z publikacji Barkin 2009. ** Dane z publikacji Montorsi 2010.

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy terapii skojarzonej w 2. i 4. roku analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Zmiana względem wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w pytaniu 8. kwestionariusza IPSS - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata*	1610	-1,40	1,20	1623	-1,10	1,21	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
4 lata**	1610	-1,50	b.d.	1623	-1,30	b.d.	-0,20 (-0,32; -0,08)	0,0010

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.
* Dane z publikacji Barkin 2009. ** Dane z publikacji Montorsi 2010.

4.1.2 Zmiana wartości szczytowego natężenia przepływu moczu (Qmax)

4.1.2.1 Skorygowana średnia zmiana natężenia przepływu moczu w stosunku do wartości wyjściowej (Qmax)

W zakresie średniej zmiany natężenia przepływu moczu w stosunku do wartości wyjściowej (Qmax), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Skorygowana średnia zmiana natężenia przepływu moczu w stosunku do wartości wyjściowej (Qmax) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
1 rok*	1477	2,00	4,61	1510	0,90	4,66	1,10 (0,77; 1,43)	<0,0001
2 lata*	1492	2,40	4,64	1519	0,90	4,68	1,50 (1,17; 1,83)	<0,0001
3 lata**	1495	2,60	4,64	1521	0,60	4,68	2,00 (1,67; 2,33)	<0,0001
4 lata**	1495	2,40	5,03	1523	0,70	5,07	1,70 (1,34; 2,06)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

* Dane dotyczące średniej zmiany pochodzą z publikacji Roehrborn 2008 - dane na wykresie; wartości SD pochodzą z bazy clinicaltrials.gov. ** Dane dotyczące średniej zmiany pochodzą z publikacji Roehrborn 2010 - dane na wykresie; wartości SD pochodzą z bazy clinicaltrials.gov.

Także w przypadku porównania z monoterapią dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii dutasterydem w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Skorygowana średnia zmiana natężenia przepływu moczu w stosunku do wartości wyjściowej (Qmax) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
1 rok*	1477	2,00	4,61	1482	1,50	4,62	0,50 (0,17; 0,83)	0,0032
2 lata*	1492	2,40	4,64	1501	1,90	4,65	0,50 (0,17; 0,83)	0,0032
3 lata**	1495	2,60	4,64	1504	1,90	4,65	0,70 (0,37; 1,03)	<0,0001
4 lata**	1495	2,40	5,03	1505	2,00	5,04	0,40 (0,04; 0,76)	0,0297

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

* Dane dotyczące średniej zmiany pochodzą z publikacji Roehrborn 2008 - dane na wykresie; wartości SD pochodzą z bazy clinicaltrials.gov. ** Dane dotyczące średniej zmiany pochodzą z publikacji Roehrborn 2010 - dane na wykresie; wartości SD pochodzą z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.2.2 Wzrost wartości Qmax

4.1.2.2.1 Wzrost wartości Qmax o ≥30% w stosunku do wartości wyjściowej

W zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano wzrost wartości Qmax o ≥30% w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w monoterapii w 2. analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Wzrost wartości Qmax o ≥30% w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
2 lata	644*/1610 (40,0%)	467*/1611 (29,0%)	1,63 (1,41; 1,89)	<0,0001	11,01 (7,75; 14,27)	<0,0001	9,08 (7,01; 12,90)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2008.
* Dane wyliczone z wartości procentowych.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem również odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy na korzyść grupy terapii skojarzonej - szczegóły przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Wzrost wartości Qmax o ≥30% w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
2 lata	644*/1610 (40,0%)	584*/1623 (36,0%)	1,19 (1,03; 1,37)	0,0187	4,02 (0,67; 7,36)	0,0185	24,89 (13,59; 148,42)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2008.
* Dane wyliczone z wartości procentowych.

4.1.2.2.2 Wzrost wartości Qmax o ≥3 ml/sek w stosunku do wartości wyjściowej

W zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano wzrost wartości Qmax o ≥3 ml/sek w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w monoterapii w 2. analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Wzrost wartości Qmax o ≥3 ml/sek w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
2 lata	628*/1610 (39,0%)	435*/1611 (27,0%)	1,73 (1,49; 2,01)	<0,0001	12,00 (8,78; 15,23)	<0,0001	8,33 (6,57; 11,39)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*))
Dane z publikacji Roehrborn 2008.
* Dane wyliczone z wartości procentowych.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem również odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy na korzyść grupy terapii skojarzonej - szczegóły przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Wzrost wartości Qmax o ≥3 ml/sek w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
2 lata	628*/1610 (39,0%)	568*/1623 (35,0%)	1,19 (1,03; 1,37)	0,0183	4,01 (0,68; 7,34)	0,0181	24,94 (13,63; 146,32)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2008.
* Dane wyliczone z wartości procentowych.

4.1.3 Skorygowana średnia procentowa zmiana objętości prostaty w stosunku do wartości początkowej

W zakresie średniej procentowej zmiany objętości prostaty w stosunku do wartości początkowej, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Skorygowana średnia procentowa zmiana objętości prostaty od wartości początkowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
1 rok**	1411	-24,10	22,54	1451	-1,50	29,33	-22,60 (-24,51; -20,69)	<0,0001
2 lata*	1427	-26,90	23,42	1465	0,00	32,15	-26,90 (-28,95; -24,85)	<0,0001
3 lata**	1430	-27,60	25,71	1468	1,60	36,02	-29,20 (-31,47; -26,93)	<0,0001
4 lata***	1430	-27,30	24,96	1468	4,60	36,02	-31,90 (-34,15; -29,65)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.
* Dane pochodzą z publikacji Roehrborn 2008. ** Dane pochodzą z bazy clinicaltrials.gov. *** Dane dotyczące średniej wartości pochodzą z publikacji Roehrborn 2010, natomiast wartość SD - z clinicaltrials.gov.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną i grupą monoterapii dutasterydem w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Skorygowana średnia procentowa zmiana objętości prostaty od wartości początkowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
1 rok**	1411	-24,10	22,54	1442	-25,20	22,40	1,10 (-0,55; 2,75)	0,1912
2 lata*	1427	-26,90	23,42	1451	-28,00	23,24	1,10 (-0,60; 2,80)	0,2061
3 lata**	1430	-27,60	25,71	1455	-28,80	25,18	1,20 (-0,66; 3,06)	0,2055
4 lata***	1430	-27,30	24,96	1455	-28,00	24,79	0,70 (-1,12; 2,52)	0,4499

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

* Dane pochodzą z publikacji Roehrborn 2008. ** Dane pochodzą z bazy clinicaltrials.gov. *** Dane dotyczące średniej wartości pochodzą z publikacji Roehrborn 2010, natomiast wartość SD - z clinicaltrials.gov.

4.1.4 Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w objętości w strefie przejściowej

W zakresie średniej zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w objętości w strefie przejściowej, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w objętości w strefie przejściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
1 rok**	150	-17,20	40,29	160	5,60	51,73	-22,80 (-33,09; -12,51)	<0,0001
2 lata*	153	-23,40	69,64	160	8,70	103,98	-32,10 (-51,63; -12,57)	0,0014
3 lata**	155	-20,90	49,43	162	14,70	74,97	-35,60 (-49,52; -21,68)	<0,0001
4 lata***	155	-17,90	55,40	163	18,20	83,50	-36,10 (-51,60; -20,60)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

* Dane pochodzą z publikacji Roehrborn 2008. ** Dane pochodzą z bazy clinicaltrials.gov. *** Dane dotyczące średniej wartości pochodzą z publikacji Roehrborn 2010, natomiast wartość SD - z clinicaltrials.gov.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną i grupą monoterapii dutasterydem w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w objętości w strefie przejściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
1 rok**	150	-17,20	40,29	159	-15,60	42,75	-1,60 (-10,86; 7,66)	0,7351
2 lata*	153	-23,40	69,64	164	-22,80	75,04	-0,60 (-16,53; 15,33)	0,9412
3 lata**	155	-20,90	49,43	164	-26,70	49,94	5,80 (-5,11; 16,71)	0,2981
4 lata***	155	-17,90	55,40	164	-26,50	53,91	8,60 (-3,41; 20,61)	0,1613

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

* Dane pochodzą z publikacji Roehrborn 2008. ** Dane pochodzą z bazy clinicaltrials.gov. *** Dane dotyczące średniej wartości pochodzą z publikacji Roehrborn 2010, natomiast wartość SD - z clinicaltrials.gov.

4.1.5 Progresja kliniczna

4.1.5.1Liczba pacjentów z progresją kliniczną BPH

W zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono progresję kliniczną BPH odnotowano istotny statystycznie wynik na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w monoterapii w 4. analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Liczba pacjentów z progresją kliniczną BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	203/1610 (12,6%)	347/1611 (21,5%)	0,53 (0,43; 0,63)	<0,0001	-8,93 (-11,51; -6,35)	<0,0001	11,20 (8,69; 15,75)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem również odnotowano istotny statystycznie wynik na korzyść grupy terapii skojarzonej - szczegóły przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Liczba pacjentów z progresją kliniczną BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	203/1610 (12,6%)	289/1623 (17,8%)	0,67 (0,55; 0,81)	<0,0001	-5,20 (-7,67; -2,73)	<0,0001	19,24 (13,04; 36,64)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010.

4.1.5.2 Liczba uczestników z poszczególnymi komponentami progresji klinicznej

4.1.5.2.1 Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: pogorszenie objawów o ≥4 punkty w skali IPSS

W zakresie odsetka pacjentów, u których odnotowano komponentę progresji klinicznej w postaci pogorszenia objawów o ≥4 punkty w skali IPSS w 4. roku analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 37. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: pogorszenie objawów o ≥4 punkty w skali IPSS - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	139/1610 (8,6%)	229/1611 (14,2%)	0,57 (0,46; 0,71)	<0,0001	-5,58 (-7,77; -3,39)	<0,0001	17,92 (12,87; 29,48)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010 (tabela 3).

Również w przypadku porównania z monoterapią dutasterydem w 4. roku analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii dutasterydem, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: pogorszenie objawów o ≥4 punkty w skali IPSS - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	139/1610 (8,6%)	212/1623 (13,1%)	0,63 (0,50; 0,79)	0,0001	-4,43 (-6,57; -2,29)	<0,0001	22,58 (15,23; 43,65)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010 (tabela 3).

4.1.5.2.2 Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: AUR związane z BPH

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła komponenta progresji klinicznej w postaci AUR związanego z BPH w 4. roku analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących leczenie skojarzone w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: AUR związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	26/1610 (1,6%)	82/1611 (5,1%)	0,31 (0,20; 0,48)	<0,0001	-3,48 (-4,71; -2,24)	<0,0001	28,78 (21,22; 44,69)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010 (tabela 3).

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: AUR związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	26/1610 (1,6%)	37/1623 (2,3%)	0,70 (0,42; 1,17)	0,1736	-0,66 (-1,62; 0,29)	0,1711	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010 (tabela 3).

4.1.5.2.3 Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: nietrzymanie moczu związane z BPH

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła komponenta progresji klinicznej w postaci nietrzymania moczu związanego z BPH w 4. roku analizy, nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy grupą terapii skojarzonej a grupą monoterapii tamsulosyną. Wyniki przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 41. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: nietrzymanie moczu związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	49/1610 (3,0%)	65/1611 (4,0%)	0,75 (0,51; 1,09)	0,1291	-0,99 (-2,27; 0,28)	0,1278	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010 (tabela 3).

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie tego punktu końcowego. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 42.

Tab. 42. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: nietrzymanie moczu związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	49/1610 (3,0%)	60/1623 (3,7%)	0,82 (0,56; 1,20)	0,3042	-0,65 (-1,90; 0,59)	0,3032	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010 (tabela 3).

4.1.5.2.4 Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: nawracająca UTI lub urosepsa związana z BPH

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła komponenta progresji klinicznej w postaci nawracającej UTI lub urosepsy związanej z BPH nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy grupą dutasterydu skojarzonego z tamsulosyną i grupą tamsulosyny w monoterapii. Wyniki przedstawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: nawracająca UTI lub urosepsa związana z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	3/1610 (0,2%)	5/1611 (0,3%)	0,60 (0,14; 2,51)	0,4842	-0,12 (-0,47; 0,22)	0,4794	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010 (tabela 3).

Również w przypadku porównania z monoterapią dutasterydem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 44.

Tab. 44. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: nawracająca UTI lub urosepsa związana z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	3/1610 (0,2%)	5/1623 (0,3%)	0,60 (0,14; 2,53)	0,4906	-0,12 (-0,46; 0,22)	0,4856	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010 (tabela 3).

4.1.5.2.5 Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: niewydolność nerek związana z BPH

W zakresie odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie komponenty progresji klinicznej w postaci niewydolności nerek związanej z BPH odnotowano istotną statycznie różnicę na korzyść grupy terapii skojarzonej w odniesieniu do grupy monoterapii tamsulosyną w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 45.

Tab. 45. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: niewydolność nerek związana z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	1/1610 (0,1%)	7/1611 (0,4%)	0,14 (0,02; 1,16)	0,0684	-0,37 (-0,72; -0,03)	0,0336	268,53 (139,69; 3457,12)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010 (tabela 3).

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 46.

Tab. 46. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: niewydolność nerek związana z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	1/1610 (0,1%)	2/1623 (0,1%)	0,50 (0,05; 5,56)	0,5757	-0,06 (-0,27; 0,15)	0,5677	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
ane z publikacji Roehrborn 2010 (tabela 3).

4.1.6 Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS)

W zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem stanu zdrowia związanego z BPH (BHS), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 47.

Tab. 47. Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
1 rok	1575	-1,20	1,19	1583	-1,00	1,19	-0,20 (-0,28; -0,12)	<0,0001
2 lata	1575	-1,40	1,19	1583	-1,10	1,19	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
3 lata	1575	-1,50	1,19	1583	-1,10	1,19	-0,40 (-0,48; -0,32)	<0,0001
4 lata	1575	-1,50	1,19	1583	-1,10	1,19	-0,40 (-0,48; -0,32)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

Podobnie w przypadku monoterapii dutasterydem, w zakresie analizowanego punktu końcowego odnotowano istotną statystycznie zmianę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii

dutasterydem w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 48.

Tab. 48. Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
1 rok	1575	-1,20	1,19	1592	-1,00	1,20	-0,20 (-0,28; -0,12)	<0,0001
2 lata	1575	-1,40	1,19	1592	-1,10	1,20	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
3 lata	1575	-1,50	1,19	1592	-1,20	1,20	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
4 lata	1575	-1,50	1,19	1592	-1,30	1,20	-0,20 (-0,28; -0,12)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.7Ostre zatrzymanie moczu lub operacja związana z BPH

4.1.7.1Liczba przypadków ostrego zatrzymania moczu (AUR) lub operacji prostaty związanej z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH)

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło ostre zatrzymanie moczu (AUR) lub u których przeprowadzono operację prostaty związaną z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w monoterapii w 2., 3. i 4. roku analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD), zarówno w przypadku populacji ITT jak i populacji *per protocol*. W przypadku oceny przeprowadzonej w 1. roku analizy nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 49.

Tab. 49. Liczba przypadków ostrego zatrzymania moczu (AUR) lub operacji prostaty związanej z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Populacja ITT							
1 rok	29/1610 (1,8%)	40/1611 (2,5%)	0,72 (0,44; 1,17)	0,1834	-0,68 (-1,68; 0,32)	0,1814	-
2 lata	43/1610 (2,7%)	102/1611 (6,3%)	0,41 (0,28; 0,58)	<0,0001	-3,66 (-5,09; -2,23)	<0,0001	27,32 (19,66; 44,76)
3 lata	58/1610 (3,6%)	146/1611 (9,1%)	0,37 (0,27; 0,51)	<0,0001	-5,46 (-7,13; -3,79)	<0,0001	18,31 (14,02; 26,39)

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Populacja ITT							
4 lata	67/1610 (4,2%)	191/1611 (11,9%)	0,32 (0,24; 0,43)	<0,0001	-7,69 (-9,55; -5,84)	<0,0001	13,00 (10,47; 17,13)
Populacja *per protocol*							
1 rok	29/1610 (1,8%)	40/1611 (2,5%)	0,72 (0,44; 1,17)	0,1834	-0,68 (-1,68; 0,32)	0,1814	-
2 lata	43/1457 (3,0%)	102/1464 (7,0%)	0,41 (0,28; 0,58)	<0,0001	-4,02 (-5,58; -2,45)	<0,0001	24,90 (17,91; 40,84)
3 lata	58/1347 (4,3%)	146/1307 (11,2%)	0,36 (0,26; 0,49)	<0,0001	-6,86 (-8,89; -4,84)	<0,0001	14,57 (11,25; 20,65)
4 lata	67/1274 (5,3%)	191/1176 (16,2%)	0,29 (0,21; 0,38)	<0,0001	-10,98 (-13,42; -8,54)	<0,0001	9,11 (7,45; 11,70)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); ITT - populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010 (Figure 3).

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w żadnym z punktów czasowych oceny - szczegóły przedstawiono w Tab. 50.

Tab. 50. Liczba przypadków ostrego zatrzymania moczu (AUR) lub operacji prostaty związanej z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Populacja ITT							
1 rok	29/1610 (1,8%)	27/1623 (1,7%)	1,08 (0,64; 1,84)	0,7643	0,14 (-0,76; 1,04)	0,7642	-
2 lata	43/1610 (2,7%)	49/1623 (3,0%)	0,88 (0,58; 1,34)	0,5517	-0,35 (-1,49; 0,80)	0,5514	-
3 lata	58/1610 (3,6%)	65/1623 (4,0%)	0,90 (0,62; 1,29)	0,5500	-0,40 (-1,72; 0,92)	0,5497	-
4 lata	67/1610 (4,2%)	84/1623 (5,2%)	0,80 (0,57; 1,11)	0,1726	-1,01 (-2,47; 0,44)	0,1715	-
Populacja *per protocol*							
1 rok	29/1610 (1,8%)	27/1623 (1,7%)	1,08 (0,64; 1,84)	0,7643	0,14 (-0,76; 1,04)	0,7642	-
2 lata	43/1457 (3,0%)	49/1484 (3,3%)	0,89 (0,59; 1,35)	0,5852	-0,35 (-1,61; 0,91)	0,5848	-
3 lata	58/1347 (4,3%)	65/1365 (4,8%)	0,90 (0,63; 1,29)	0,5684	-0,46 (-2,02; 1,11)	0,5681	-
4 lata	67/1274 (5,3%)	84/1277 (6,6%)	0,79 (0,57; 1,10)	0,1589	-1,32 (-3,15; 0,51)	0,1579	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); ITT - populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*)
Dane z publikacji Roehrborn 2010 (Figure 3).

4.1.7.2 Liczba uczestników z AUR

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło ostre zatrzymanie moczu (AUR) w 4. roku analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących

terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyny, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 51.

Tab. 51. Liczba uczestników z AUR - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata*	35/1610 (2,2%)	109/1611 (6,8%)	0,31 (0,21; 0,45)	<0,0001	-4,59 (-6,01; -3,17)	<0,0001	21,78 (16,64; 31,51)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)* Dane z publikacji Roehrborn 2010.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Oceny dokonano w 4. roku analizy. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 52.

Tab. 52. Liczba uczestników z AUR - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata*	35/1610 (2,2%)	44/1623 (2,7%)	0,80 (0,51; 1,25)	0,3236	-0,54 (-1,60; 0,53)	0,3224	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
* Dane z publikacji Roehrborn 2010.

4.1.7.3 Liczba uczestników z operacją związaną z BPH

W zakresie odsetka pacjentów, u których wymagane było przeprowadzenie operacji związanej z BPH odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Ocenę przeprowadzono w 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 53.

Tab. 53. Liczba uczestników z operacją związaną z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata*	38/1610 (2,4%)	126/1611 (7,8%)	0,28 (0,20; 0,41)	<0,0001	-5,46 (-6,97; -3,95)	<0,0001	18,31 (14,35; 25,29)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
* Dane z publikacji Roehrborn 2010.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie tego punktu końcowego. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 54.

Tab. 54. Liczba uczestników z operacją związaną z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata*	38/1610 (2,4%)	56/1623 (3,5%)	0,68 (0,45; 1,03)	0,0667	-1,09 (-2,25; 0,07)	0,0648	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
* Dane z publikacji Roehrborn 2010.

4.1.8 Liczba biopsji

W zakresie odsetka pacjentów, u których przeprowadzono biopsję odnotowano istotnie statystycznie mniej biopsji (niemal o połowę) w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w monoterapii w 4. Roku analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 55.

Tab. 55. Liczba biopsji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	115/1610 (7,1%)	214/1611 (13,3%)	0,50 (0,40; 0,64)	<0,0001	-6,14 (-8,22; -4,06)	<0,0001	16,28 (12,16; 24,63)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)Dane z publikacji Roehrborn 2011b.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości wykonywania biopsji pomiędzy porównywanymi grupami - szczegóły przedstawiono w Tab. 56.

Tab. 56. Liczba biopsji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	115/1610 (7,1%)	143/1623 (8,8%)	0,80 (0,62; 1,03)	0,0806	-1,67 (-3,53; 0,20)	0,0799	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2011b.

4.1.9 Liczba diagnoz raka prostaty

W zakresie odsetka pacjentów, u których zdiagnozowano raka prostaty odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w monoterapii w 4. roku analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 57.

Tab. 57. Liczba diagnoz raka prostaty - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	37/1610 (2,3%)	63/1611 (3,9%)	0,58 (0,38; 0,87)	0,0091	-1,61 (-2,81; -0,42)	0,0083	62,02 (35,60; 240,45)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2011b.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami - szczegóły przedstawiono w Tab. 58.

Tab. 58. Liczba diagnoz raka prostaty - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	37/1610 (2,3%)	42/1623 (2,6%)	0,89 (0,57; 1,39)	0,5940	-0,29 (-1,35; 0,77)	0,5937	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z publikacji Roehrborn 2011b.

4.1.10 Liczba uczestników z makroskopową hematurią

4.1.10.1 Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - ogółem

W zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia w 4. roku analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 59.

Tab. 59. Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - ogółem - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	53/1610 (3,3%)	81/1611 (5,0%)	0,64 (0,45; 0,92)	0,0143	-1,74 (-3,11; -0,36)	0,0135	57,60 (32,12; 279,16)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem w zakresie tego punktu końcowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 60.

Tab. 60. Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - ogółem - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	53/1610 (3,3%)	70/1623 (4,3%)	0,76 (0,52; 1,09)	0,1303	-1,02 (-2,34; 0,30)	0,1288	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.10.2 Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - niezwiązane z BPH

W zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia, niesklasyfikowanym jako związane z BPH, w przypadku oceny w 4. roku analizy w porównaniu do monoterapii tamsulosyną, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 61.

Tab. 61. Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - niezwiązane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	15/1610 (0,9%)	25/1611 (1,6%)	0,60 (0,31; 1,14)	0,1159	-0,62 (-1,38; 0,14)	0,1119	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

W zakresie porównania z dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie różnicy ryzyka (RD), jednak wynik w postaci ilorazu szans (OR) wskazał na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 62.

Tab. 62. Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - niezwiązane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	15/1610 (0,9%)	28/1623 (1,7%)	0,54 (0,29; 1,01)	0,0525	-0,79 (-1,58; -0,01)	0,0485	126,02 (63,22; 19437,56)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.10.3 Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - związane z BPH

W zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia, sklasyfikowanym jako związane z BPH, w przypadku oceny w 4. roku analizy w porównaniu do monoterapii tamsulosyną, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 63.

Tab. 63. Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	40/1610 (2,5%)	56/1611 (3,5%)	0,71 (0,47; 1,07)	0,0995	-0,99 (-2,17; 0,18)	0,0978	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 64.

Tab. 64. Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	40/1610 (2,5%)	45/1623 (2,8%)	0,89 (0,58; 1,38)	0,6088	-0,29 (-1,39; 0,81)	0,6085	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.11 Liczba pacjentów z hematospermią

4.1.11.1 Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - ogółem

W zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniem hematospermii (ocena w 4. roku analizy), w przypadku porównania z monoterapią tamsulosyną nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 65.

Tab. 65. Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - ogółem - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	18/1610 (1,1%)	20/1611 (1,2%)	0,90 (0,47; 1,71)	0,7457	-0,12 (-0,87; 0,62)	0,7456	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

W zakresie porównania z monoterapią dutasterydem również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 66.

Tab. 66. Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - ogółem - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	18/1610 (1,1%)	19/1623 (1,2%)	0,95 (0,50; 1,83)	0,8881	-0,05 (-0,79; 0,68)	0,8881	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.11.2 Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - niezwiązane z BPH

W zakresie liczby pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie hematospermii niezwiązane z BPH w 4. roku analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD). W przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 67.

Tab. 67. Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - niezwiązane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	2/1610 (0,1%)	9/1611 (0,6%)	0,22 (0,05; 1,03)	0,0540	-0,43 (-0,84; -0,03)	0,0344	230,18 (119,47; 3140,06)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem w zakresie tego punktu końcowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ani w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka, ani jako iloraz szans. Szczegóły przedstawiono w Tab. 68.

Tab. 68. Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - niezwiązane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	2/1610 (0,1%)	3/1623 (0,2%)	0,67 (0,11; 4,03)	0,6631	-0,06 (-0,33; 0,21)	0,6607	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.11.3 Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - związane z BPH

W zakresie liczby pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie hematospermii sklasyfikowane jako związane z BPH, ocenianej w 4. roku analizy, w przypadku porównania terapii skojarzonej z monoterapią tamsulozyną nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 69.

Tab. 69. Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	17/1610 (1,1%)	11/1611 (0,7%)	1,55 (0,72; 3,32)	0,2578	0,37 (-0,27; 1,01)	0,2540	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 70.

Tab. 70. Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	17/1610 (1,1%)	17/1623 (1,0%)	1,01 (0,51; 1,98)	0,9812	0,01 (-0,69; 0,71)	0,9812	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.12 Wizyty u lekarza

4.1.12.1 Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa w związku z objawami AUR od ostatniej wizyty w ramach badania

W zakresie liczby nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa w związku z objawami AUR od ostatniej wizyty w ramach badania nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy grupą terapii skojarzonej oraz grupą monoterapii tamsulosyną w żadnym z punktów czasowych oceny. Wyniki przedstawiono w Tab. 71.

Tab. 71. Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa w związku z objawami AUR od ostatniej wizyty w ramach badania - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 miesiące	8/1550 (0,5%)	7/1565 (0,4%)	1,15 (0,42; 3,19)	0,7816	0,07 (-0,42; 0,56)	0,7815	-
6 miesięcy	2/1550 (0,1%)	4/1581 (0,3%)	0,51 (0,09; 2,79)	0,4364	-0,12 (-0,43; 0,18)	0,4262	
9 miesięcy	2/1550 (0,1%)	3/1565 (0,2%)	0,67 (0,11; 4,03)	0,6643	-0,06 (-0,34; 0,22)	0,6619	-
12 miesięcy	4/1550 (0,3%)	3/1581 (0,2%)	1,36 (0,30; 6,09)	0,6869	0,07 (-0,26; 0,40)	0,6862	-
15 miesięcy	4/1550 (0,3%)	8/1565 (0,5%)	0,50 (0,15; 1,68)	0,2634	-0,25 (-0,69; 0,18)	0,2533	-
18 miesięcy	3/1550 (0,2%)	3/1581 (0,2%)	1,02 (0,21; 5,06)	0,9806	0,00 (-0,30; 0,31)	0,9806	-
21 miesięcy	3/1550 (0,2%)	9/1565 (0,6%)	0,34 (0,09; 1,24)	0,1017	-0,38 (-0,82; 0,05)	0,0848	-
24 miesiące	3/1550 (0,2%)	6/1581 (0,4%)	0,51 (0,13; 2,04)	0,3403	-0,19 (-0,56; 0,19)	0,3296	-
27 miesięcy	3/1550 (0,2%)	6/1565 (0,4%)	0,50 (0,13; 2,02)	0,3330	-0,19 (-0,57; 0,19)	0,3228	-
30 miesięcy	3/1550 (0,2%)	4/1581 (0,3%)	0,76 (0,17; 3,42)	0,7255	-0,06 (-0,39; 0,27)	0,7244	-
33 miesiące	3/1550 (0,2%)	10/1565 (0,6%)	0,30 (0,08; 1,10)	0,0690	-0,45 (-0,90; 0,01)	0,0531	-
36 miesięcy	3/1550 (0,2%)	3/1581 (0,2%)	1,02 (0,21; 5,06)	0,9806	0,00 (-0,30; 0,31)	0,9806	-
39 miesięcy	3/1550 (0,2%)	9/1565 (0,6%)	0,34 (0,09; 1,24)	0,1017	-0,38 (-0,82; 0,05)	0,0848	-
42 miesiące	2/1550 (0,1%)	2/1581 (0,1%)	1,02 (0,14; 7,25)	0,9842	0,00 (-0,25; 0,25)	0,9842	-
45 miesięcy	2/1550 (0,1%)	7/1565 (0,4%)	0,29 (0,06; 1,39)	0,1205	-0,32 (-0,69; 0,06)	0,0970	-
48 miesięcy	1/1550 (0,1%)	6/1581 (0,4%)	0,17 (0,02; 1,41)	0,1005	-0,31 (-0,64; 0,01)	0,0601	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

Również w przypadku porównania z monoterapią dutasterydem w zakresie tego punktu końcowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 72.

Tab. 72. Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa w związku z objawami AUR od ostatniej wizyty w ramach badania - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 miesiące	8/1550 (0,5%)	6/1581 (0,4%)	1,36 (0,47; 3,93)	0,5682	0,14 (-0,33; 0,60)	0,5673	-
6 miesięcy	2/1550 (0,1%)	4/1581 (0,3%)	0,51 (0,09; 2,79)	0,4364	-0,12 (-0,43; 0,18)	0,4262	-
9 miesięcy	2/1550 (0,1%)	3/1565 (0,2%)	0,67 (0,11; 4,03)	0,6643	-0,06 (-0,34; 0,22)	0,6619	-
12 miesięcy	4/1550 (0,3%)	3/1581 (0,2%)	1,36 (0,30; 6,09)	0,6869	0,07 (-0,26; 0,40)	0,6862	-
15 miesięcy	4/1550 (0,3%)	8/1565 (0,5%)	0,50 (0,15; 1,68)	0,2634	-0,25 (-0,69; 0,18)	0,2533	-
18 miesięcy	3/1550 (0,2%)	3/1581 (0,2%)	1,02 (0,21; 5,06)	0,9806	0,00 (-0,30; 0,31)	0,9806	-
21 miesięcy	3/1550 (0,2%)	9/1565 (0,6%)	0,34 (0,09; 1,24)	0,1017	-0,38 (-0,82; 0,05)	0,0848	-
24 miesiące	3/1550 (0,2%)	6/1581 (0,4%)	0,51 (0,13; 2,04)	0,3403	-0,19 (-0,56; 0,19)	0,3296	-
27 miesięcy	3/1550 (0,2%)	6/1565 (0,4%)	0,50 (0,13; 2,02)	0,3330	-0,19 (-0,57; 0,19)	0,3228	-
30 miesięcy	3/1550 (0,2%)	4/1581 (0,3%)	0,76 (0,17; 3,42)	0,7255	-0,06 (-0,39; 0,27)	0,7244	-
33 miesiące	3/1550 (0,2%)	10/1565 (0,6%)	0,30 (0,08; 1,10)	0,0690	-0,45 (-0,90; 0,01)	0,0531	-
36 miesięcy	3/1550 (0,2%)	3/1581 (0,2%)	1,02 (0,21; 5,06)	0,9806	0,00 (-0,30; 0,31)	0,9806	-
39 miesięcy	3/1550 (0,2%)	9/1565 (0,6%)	0,34 (0,09; 1,24)	0,1017	-0,38 (-0,82; 0,05)	0,0848	-
42 miesiące	2/1550 (0,1%)	2/1581 (0,1%)	1,02 (0,14; 7,25)	0,9842	0,00 (-0,25; 0,25)	0,9842	-
45 miesięcy	2/1550 (0,1%)	7/1565 (0,4%)	0,29 (0,06; 1,39)	0,1205	-0,32 (-0,69; 0,06)	0,0970	-
48 miesięcy	1/1550 (0,1%)	6/1581 (0,4%)	0,17 (0,02; 1,41)	0,1005	-0,31 (-0,64; 0,01)	0,0601	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.12.2 Liczba odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w związku z objawami AUR, gdyby wizyta w ramach badania nie była zaplanowana?"

W zakresie liczby odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w związku z objawami AUR, gdyby wizyta w ramach badania nie była zaplanowana?" nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy grupą

terapii skojarzonej i tamsulosyny w monoterapii w żadnym z punktów czasowych oceny. Wyniki przedstawiono w Tab. 73.

Tab. 73. Liczba odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w związku z objawami AUR, gdyby wizyta w ramach badania nie była zaplanowana"? - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 miesiące	31/1550 (2,0%)	29/1565 (1,9%)	1,08 (0,65; 1,80)	0,7655	0,15 (-0,82; 1,11)	0,7654	-
6 miesięcy	21/1550 (1,4%)	26/1581 (1,6%)	0,82 (0,46; 1,47)	0,5057	-0,29 (-1,14; 0,56)	0,5047	-
9 miesięcy	21/1550 (1,4%)	26/1565 (1,7%)	0,81 (0,46; 1,45)	0,4837	-0,31 (-1,16; 0,55)	0,4827	-
12 miesięcy	18/1550 (1,2%)	14/1581 (0,9%)	1,32 (0,65; 2,65)	0,4444	0,28 (-0,43; 0,98)	0,4436	-
15 miesięcy	18/1550 (1,2%)	18/1565 (1,2%)	1,01 (0,52; 1,95)	0,9768	0,01 (-0,74; 0,76)	0,9768	-
18 miesięcy	8/1550 (0,5%)	13/1581 (0,8%)	0,63 (0,26; 1,51)	0,2984	-0,31 (-0,88; 0,26)	0,2929	-
21 miesięcy	8/1550 (0,5%)	9/1565 (0,6%)	0,90 (0,35; 2,33)	0,8234	-0,06 (-0,58; 0,46)	0,8233	-
24 miesiące	9/1550 (0,6%)	15/1581 (0,9%)	0,61 (0,27; 1,40)	0,2423	-0,37 (-0,98; 0,24)	0,2365	-
27 miesięcy	9/1550 (0,6%)	12/1565 (0,8%)	0,76 (0,32; 1,80)	0,5269	-0,19 (-0,76; 0,39)	0,5253	-
30 miesięcy	17/1550 (1,1%)	13/1581 (0,8%)	1,34 (0,65; 2,76)	0,4321	0,27 (-0,41; 0,96)	0,4311	-
33 miesiące	17/1550 (1,1%)	19/1565 (1,2%)	0,90 (0,47; 1,74)	0,7595	-0,12 (-0,87; 0,63)	0,7594	-
36 miesięcy	10/1550 (0,6%)	15/1581 (0,9%)	0,68 (0,30; 1,51)	0,3429	-0,30 (-0,93; 0,32)	0,3389	-
39 miesięcy	10/1550 (0,6%)	17/1565 (1,1%)	0,59 (0,27; 1,30)	0,1891	-0,44 (-1,09; 0,21)	0,1835	-
42 miesiące	5/1550 (0,3%)	9/1581 (0,6%)	0,57 (0,19; 1,69)	0,3074	-0,25 (-0,71; 0,22)	0,2996	-
45 miesięcy	5/1550 (0,3%)	8/1565 (0,5%)	0,63 (0,21; 1,93)	0,4184	-0,19 (-0,64; 0,26)	0,4137	-
48 miesięcy	9/1550 (0,6%)	11/1581 (0,7%)	0,83 (0,34; 2,02)	0,6864	-0,12 (-0,67; 0,44)	0,6858	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

Także w przypadku porównania z monoterapią dutasterydem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym z punktów czasowych oceny. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 74.

Tab. 74. Liczba odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w związku z objawami AUR, gdyby

wizyta w ramach badania nie była zaplanowana"? - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 miesiące	31/1550 (2,0%)	32/1581 (2,0%)	0,99 (0,60; 1,63)	0,9618	-0,02 (-1,01; 0,96)	0,9618	-
6 miesięcy	31/1550 (2,0%)	29/1565 (1,9%)	1,08 (0,65; 1,80)	0,7655	0,15 (-0,82; 1,11)	0,7654	-
9 miesięcy	21/1550 (1,4%)	26/1581 (1,6%)	0,82 (0,46; 1,47)	0,5057	-0,29 (-1,14; 0,56)	0,5047	-
12 miesięcy	21/1550 (1,4%)	26/1565 (1,7%)	0,81 (0,46; 1,45)	0,4837	-0,31 (-1,16; 0,55)	0,4827	-
15 miesięcy	18/1550 (1,2%)	14/1581 (0,9%)	1,32 (0,65; 2,65)	0,4444	0,28 (-0,43; 0,98)	0,4436	-
18 miesięcy	18/1550 (1,2%)	18/1565 (1,2%)	1,01 (0,52; 1,95)	0,9768	0,01 (-0,74; 0,76)	0,9768	-
21 miesięcy	8/1550 (0,5%)	13/1581 (0,8%)	0,63 (0,26; 1,51)	0,2984	-0,31 (-0,88; 0,26)	0,2929	-
24 miesiące	8/1550 (0,5%)	9/1565 (0,6%)	0,90 (0,35; 2,33)	0,8234	-0,06 (-0,58; 0,46)	0,8233	-
27 miesięcy	9/1550 (0,6%)	15/1581 (0,9%)	0,61 (0,27; 1,40)	0,2423	-0,37 (-0,98; 0,24)	0,2365	-
30 miesięcy	9/1550 (0,6%)	12/1565 (0,8%)	0,76 (0,32; 1,80)	0,5269	-0,19 (-0,76; 0,39)	0,5253	-
33 miesiące	17/1550 (1,1%)	13/1581 (0,8%)	1,34 (0,65; 2,76)	0,4321	0,27 (-0,41; 0,96)	0,4311	-
36 miesięcy	17/1550 (1,1%)	19/1565 (1,2%)	0,90 (0,47; 1,74)	0,7595	-0,12 (-0,87; 0,63)	0,7594	-
39 miesięcy	10/1550 (0,6%)	15/1581 (0,9%)	0,68 (0,30; 1,51)	0,3429	-0,30 (-0,93; 0,32)	0,3389	-
42 miesiące	10/1550 (0,6%)	17/1565 (1,1%)	0,59 (0,27; 1,30)	0,1891	-0,44 (-1,09; 0,21)	0,1835	-
45 miesięcy	5/1550 (0,3%)	9/1581 (0,6%)	0,57 (0,19; 1,69)	0,3074	-0,25 (-0,71; 0,22)	0,2996	-
48 miesięcy	5/1550 (0,3%)	8/1565 (0,5%)	0,63 (0,21; 1,93)	0,4184	-0,19 (-0,64; 0,26)	0,4137	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.12.3 Liczba wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa dotyczących operacji związanych z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania

W zakresie liczby wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa dotyczących operacji związanych z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania, w przypadku porównania terapii skojarzonej z monoterapią tamsulosyną jedynie w 21. miesiącu odnotowano istotną statystycznie różnicę w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD). W przypadku pozostałych punktów czasowych oceny nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 75.

Tab. 75. Liczba wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa dotyczących operacji związanych z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 miesiące	0/1550 (0,0%)	3/1564 (0,2%)	0,14 (0,01; 2,79)	0,1998	-0,19 (-0,44; 0,06)	0,1334	-
6 miesięcy	2/1550 (0,1%)	1/1581 (0,1%)	2,04 (0,18; 22,54)	0,5603	0,07 (-0,15; 0,28)	0,5533	-
9 miesięcy	2/1550 (0,1%)	2/1564 (0,1%)	1,01 (0,14; 7,17)	0,9928	0,00 (-0,25; 0,25)	0,9928	-
12 miesięcy	2/1550 (0,1%)	2/1581 (0,1%)	1,02 (0,14; 7,25)	0,9842	0,00 (-0,25; 0,25)	0,9842	-
15 miesięcy	2/1550 (0,1%)	3/1564 (0,2%)	0,67 (0,11; 4,03)	0,6638	-0,06 (-0,34; 0,22)	0,6614	-
18 miesięcy	1/1550 (0,1%)	2/1581 (0,1%)	0,51 (0,05; 5,63)	0,5823	-0,06 (-0,28; 0,15)	0,5739	-
21 miesięcy	1/1550 (0,1%)	7/1564 (0,4%)	0,14 (0,02; 1,17)	0,0696	-0,38 (-0,74; -0,03)	0,0340	261,06 (135,65; 3459,81)
24 miesiące	2/1550 (0,1%)	5/1581 (0,3%)	0,41 (0,08; 2,10)	0,2834	-0,19 (-0,52; 0,14)	0,2654	-
27 miesięcy	2/1550 (0,1%)	7/1564 (0,4%)	0,29 (0,06; 1,39)	0,1203	-0,32 (-0,69; 0,06)	0,0968	-
30 miesięcy	4/1550 (0,3%)	0/1581 (0,0%)	9,20 (0,50; 171,10)	0,1366	0,26 (-0,02; 0,54)	0,0725	-
33 miesiące	4/1550 (0,3%)	4/1564 (0,3%)	1,01 (0,25; 4,04)	0,9898	0,00 (-0,35; 0,36)	0,9898	-
36 miesięcy	1/1550 (0,1%)	0/1581 (0,0%)	3,06 (0,12; 75,23)	0,4933	0,06 (-0,11; 0,24)	0,4769	-
39 miesięcy	1/1550 (0,1%)	3/1564 (0,2%)	0,34 (0,03; 3,23)	0,3450	-0,13 (-0,38; 0,12)	0,3202	-
42 miesiące	2/1550 (0,1%)	0/1581 (0,0%)	5,11 (0,24; 106,46)	0,2927	0,13 (-0,09; 0,35)	0,2460	-
45 miesięcy	2/1550 (0,1%)	3/1564 (0,2%)	0,67 (0,11; 4,03)	0,6638	-0,06 (-0,34; 0,22)	0,6614	-
48 miesięcy	3/1550 (0,2%)	3/1581 (0,2%)	1,02 (0,21; 5,06)	0,9806	0,00 (-0,30; 0,31)	0,9806	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

W przypadku porównania terapii skojarzonej z monoterapią dutasterydem jedynie w 24. miesiącu odnotowano istotną statystycznie różnicę w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD). W przypadku pozostałych punktów czasowych oceny nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 76.

Tab. 76. Liczba wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa dotyczących operacji związanych z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 miesiące	0/1550 (0,0%)	3/1581 (0,2%)	0,15 (0,01; 2,82)	0,2023	-0,19 (-0,44; 0,06)	0,1340	-
6 miesięcy	0/1550 (0,0%)	3/1564 (0,2%)	0,14 (0,01; 2,79)	0,1998	-0,19 (-0,44; 0,06)	0,1334	-
9 miesięcy	2/1550 (0,1%)	1/1581 (0,1%)	2,04 (0,18; 22,54)	0,5603	0,07 (-0,15; 0,28)	0,5533	-
12 miesięcy	2/1550 (0,1%)	2/1564 (0,1%)	1,01 (0,14; 7,17)	0,9928	0,00 (-0,25; 0,25)	0,9928	-
15 miesięcy	2/1550 (0,1%)	2/1581 (0,1%)	1,02 (0,14; 7,25)	0,9842	0,00 (-0,25; 0,25)	0,9842	-
18 miesięcy	2/1550 (0,1%)	3/1564 (0,2%)	0,67 (0,11; 4,03)	0,6638	-0,06 (-0,34; 0,22)	0,6614	-
21 miesięcy	1/1550 (0,1%)	2/1581 (0,1%)	0,51 (0,05; 5,63)	0,5823	-0,06 (-0,28; 0,15)	0,5739	-
24 miesiące	1/1550 (0,1%)	7/1564 (0,4%)	0,14 (0,02; 1,17)	0,0696	-0,38 (-0,74; -0,03)	0,0340	261,06 (135,65; 3459,81)
27 miesięcy	2/1550 (0,1%)	5/1581 (0,3%)	0,41 (0,08; 2,10)	0,2834	-0,19 (-0,52; 0,14)	0,2654	-
30 miesięcy	2/1550 (0,1%)	7/1564 (0,4%)	0,29 (0,06; 1,39)	0,1203	-0,32 (-0,69; 0,06)	0,0968	-
33 miesiące	4/1550 (0,3%)	0/1581 (0,0%)	9,20 (0,50; 171,10)	0,1366	0,26 (-0,02; 0,54)	0,0725	-
36 miesięcy	4/1550 (0,3%)	4/1564 (0,3%)	1,01 (0,25; 4,04)	0,9898	0,00 (-0,35; 0,36)	0,9898	-
39 miesięcy	1/1550 (0,1%)	0/1581 (0,0%)	3,06 (0,12; 75,23)	0,4933	0,06 (-0,11; 0,24)	0,4769	-
42 miesiące	1/1550 (0,1%)	3/1564 (0,2%)	0,34 (0,03; 3,23)	0,3450	-0,13 (-0,38; 0,12)	0,3202	-
45 miesięcy	2/1550 (0,1%)	0/1581 (0,0%)	5,11 (0,24; 106,46)	0,2927	0,13 (-0,09; 0,35)	0,2460	-
48 miesięcy	2/1550 (0,1%)	3/1564 (0,2%)	0,67 (0,11; 4,03)	0,6638	-0,06 (-0,34; 0,22)	0,6614	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.12.4 Liczba odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w związku z operacją związaną z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania?"

W zakresie liczby odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w związku z operacją związaną z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania?", w przypadku porównania terapii skojarzonej z monoterapią tamsulosyną nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym z punktów czasowych oceny. Wyniki przedstawiono w Tab. 77.

Tab. 77. Liczba odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w związku z operacją związaną z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania?" - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 miesiące	16/1550 (1,0%)	28/1564 (1,8%)	0,57 (0,31; 1,06)	0,0768	-0,76 (-1,59; 0,07)	0,0726	-
6 miesięcy	20/1550 (1,3%)	23/1581 (1,5%)	0,89 (0,48; 1,62)	0,6928	-0,16 (-0,98; 0,65)	0,6924	-
9 miesięcy	20/1550 (1,3%)	16/1564 (1,0%)	1,26 (0,65; 2,45)	0,4863	0,27 (-0,48; 1,02)	0,4856	-
12 miesięcy	12/1550 (0,8%)	10/1581 (0,6%)	1,23 (0,53; 2,85)	0,6357	0,14 (-0,44; 0,73)	0,6354	-
15 miesięcy	12/1550 (0,8%)	17/1564 (1,1%)	0,71 (0,34; 1,49)	0,3659	-0,31 (-0,99; 0,36)	0,3632	-
18 miesięcy	5/1550 (0,3%)	10/1581 (0,6%)	0,51 (0,17; 1,49)	0,2178	-0,31 (-0,79; 0,17)	0,2076	-
21 miesięcy	5/1550 (0,3%)	6/1564 (0,4%)	0,84 (0,26; 2,76)	0,7743	-0,06 (-0,48; 0,36)	0,7739	-
24 miesiące	9/1550 (0,6%)	9/1581 (0,6%)	1,02 (0,40; 2,58)	0,9664	0,01 (-0,52; 0,54)	0,9664	-
27 miesięcy	9/1550 (0,6%)	9/1564 (0,6%)	1,01 (0,40; 2,55)	0,9847	0,01 (-0,53; 0,54)	0,9847	-
30 miesięcy	13/1550 (0,8%)	12/1581 (0,8%)	1,11 (0,50; 2,43)	0,8023	0,08 (-0,54; 0,70)	0,8023	-
33 miesiące	13/1550 (0,8%)	10/1564 (0,6%)	1,31 (0,57; 3,01)	0,5173	0,20 (-0,40; 0,80)	0,5162	-
36 miesięcy	10/1550 (0,6%)	9/1581 (0,6%)	1,13 (0,46; 2,80)	0,7847	0,08 (-0,47; 0,62)	0,7847	-
39 miesięcy	10/1550 (0,6%)	8/1564 (0,5%)	1,26 (0,50; 3,21)	0,6236	0,13 (-0,40; 0,67)	0,6230	-
42 miesiące	4/1550 (0,3%)	7/1581 (0,4%)	0,58 (0,17; 1,99)	0,3883	-0,18 (-0,60; 0,23)	0,3812	-
45 miesięcy	4/1550 (0,3%)	3/1564 (0,2%)	1,35 (0,30; 6,03)	0,6974	0,07 (-0,27; 0,40)	0,6965	-
48 miesięcy	9/1550 (0,6%)	9/1581 (0,6%)	1,02 (0,40; 2,58)	0,9664	0,01 (-0,52; 0,54)	0,9664	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy terapii skojarzonej w przypadku oceny w 3. miesiącu analizy. W przypadku pozostałych punktów czasowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 78.

Tab. 78. Liczba odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w związku z operacją związaną

z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania?" - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 miesiące	16/1550 (1,0%)	34/1581 (2,2%)	0,47 (0,26; 0,86)	0,0146	-1,12 (-1,99; -0,24)	0,0122	89,42 (50,18; 409,98)
6 miesięcy	16/1550 (1,0%)	28/1564 (1,8%)	0,57 (0,31; 1,06)	0,0768	-0,76 (-1,59; 0,07)	0,0726	-
9 miesięcy	20/1550 (1,3%)	23/1581 (1,5%)	0,89 (0,48; 1,62)	0,6928	-0,16 (-0,98; 0,65)	0,6924	-
12 miesięcy	20/1550 (1,3%)	16/1564 (1,0%)	1,26 (0,65; 2,45)	0,4863	0,27 (-0,48; 1,02)	0,4856	-
15 miesięcy	12/1550 (0,8%)	10/1581 (0,6%)	1,23 (0,53; 2,85)	0,6357	0,14 (-0,44; 0,73)	0,6354	-
18 miesięcy	12/1550 (0,8%)	17/1564 (1,1%)	0,71 (0,34; 1,49)	0,3659	-0,31 (-0,99; 0,36)	0,3632	-
21 miesięcy	5/1550 (0,3%)	10/1581 (0,6%)	0,51 (0,17; 1,49)	0,2178	-0,31 (-0,79; 0,17)	0,2076	-
24 miesiące	5/1550 (0,3%)	6/1564 (0,4%)	0,84 (0,26; 2,76)	0,7743	-0,06 (-0,48; 0,36)	0,7739	-
27 miesięcy	9/1550 (0,6%)	9/1581 (0,6%)	1,02 (0,40; 2,58)	0,9664	0,01 (-0,52; 0,54)	0,9664	-
30 miesięcy	9/1550 (0,6%)	9/1564 (0,6%)	1,01 (0,40; 2,55)	0,9847	0,01 (-0,53; 0,54)	0,9847	-
33 miesiące	13/1550 (0,8%)	12/1581 (0,8%)	1,11 (0,50; 2,43)	0,8023	0,08 (-0,54; 0,70)	0,8023	-
36 miesięcy	13/1550 (0,8%)	10/1564 (0,6%)	1,31 (0,57; 3,01)	0,5173	0,20 (-0,40; 0,80)	0,5162	-
39 miesięcy	10/1550 (0,6%)	9/1581 (0,6%)	1,13 (0,46; 2,80)	0,7847	0,08 (-0,47; 0,62)	0,7847	-
42 miesiące	10/1550 (0,6%)	8/1564 (0,5%)	1,26 (0,50; 3,21)	0,6236	0,13 (-0,40; 0,67)	0,6230	-
45 miesięcy	4/1550 (0,3%)	7/1581 (0,4%)	0,58 (0,17; 1,99)	0,3883	-0,18 (-0,60; 0,23)	0,3812	-
48 miesięcy	4/1550 (0,3%)	3/1564 (0,2%)	1,35 (0,30; 6,03)	0,6974	0,07 (-0,27; 0,40)	0,6965	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.12.5 Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa, które miałyby miejsce, gdyby nie było zaplanowanej wizyty w ramach badania (w tym wizyty wynikające z UTI, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.)

W zakresie liczby nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa, które miałyby miejsce, gdyby nie było zaplanowanej wizyty w ramach badania (w tym wizyty wynikające z UTI, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) w 12. miesiącu analizy. W 45. miesiącu istotną statystycznie różnice na korzyść terapii skojarzonej odnotowano tylko w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka

(RD). W przypadku pozostałych punktów czasowych oceny nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 79.

Tab. 79. Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa, które miałyby miejsce, gdyby nie było zaplanowanej wizyty w ramach badania (w tym wizyty wynikające z UTI, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 miesiące	23/1550 (1,5%)	26/1564 (1,7%)	0,89 (0,51; 1,57)	0,6891	-0,18 (-1,05; 0,70)	0,6889	-
6 miesięcy	23/1550 (1,5%)	34/1581 (2,2%)	0,69 (0,40; 1,17)	0,1654	-0,67 (-1,60; 0,27)	0,1621	-
9 miesięcy	23/1550 (1,5%)	22/1564 (1,4%)	1,06 (0,59; 1,90)	0,8567	0,08 (-0,76; 0,92)	0,8567	-
12 miesięcy	16/1550 (1,0%)	35/1581 (2,2%)	0,46 (0,25; 0,84)	0,0108	-1,18 (-2,06; -0,30)	0,0087	84,64 (48,44; 334,67)
15 miesięcy	16/1550 (1,0%)	22/1564 (1,4%)	0,73 (0,38; 1,40)	0,3433	-0,37 (-1,15; 0,40)	0,3410	-
18 miesięcy	30/1550 (1,9%)	29/1581 (1,8%)	1,06 (0,63; 1,77)	0,8351	0,10 (-0,85; 1,05)	0,8351	-
21 miesięcy	30/1550 (1,9%)	34/1564 (2,2%)	0,89 (0,54; 1,46)	0,6393	-0,24 (-1,23; 0,76)	0,6391	-
24 miesiące	24/1550 (1,5%)	22/1581 (1,4%)	1,11 (0,62; 2,00)	0,7154	0,16 (-0,69; 1,00)	0,7154	-
27 miesięcy	24/1550 (1,5%)	27/1564 (1,7%)	0,90 (0,51; 1,56)	0,6958	-0,18 (-1,07; 0,71)	0,6956	-
30 miesięcy	21/1550 (1,4%)	25/1581 (1,6%)	0,85 (0,48; 1,53)	0,5989	-0,23 (-1,07; 0,62)	0,5982	-
33 miesiące	21/1550 (1,4%)	26/1564 (1,7%)	0,81 (0,46; 1,45)	0,4823	-0,31 (-1,16; 0,55)	0,4813	-
36 miesięcy	18/1550 (1,2%)	21/1581 (1,3%)	0,87 (0,46; 1,64)	0,6738	-0,17 (-0,94; 0,61)	0,6734	-
39 miesięcy	18/1550 (1,2%)	14/1564 (0,9%)	1,30 (0,64; 2,62)	0,4628	0,27 (-0,44; 0,97)	0,4617	-
42 miesiące	10/1550 (0,6%)	19/1581 (1,2%)	0,53 (0,25; 1,15)	0,1096	-0,56 (-1,23; 0,11)	0,1029	-
45 miesięcy	10/1550 (0,6%)	21/1564 (1,3%)	0,48 (0,22; 1,02)	0,0552	-0,70 (-1,39; 0,00)	0,0494	143,36 (71,77; 59806,22)
48 miesięcy	15/1550 (1,0%)	11/1581 (0,7%)	1,39 (0,64; 3,05)	0,4039	0,27 (-0,36; 0,91)	0,4025	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii dutasterydem, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) w 15. miesiącu analizy. W 48. miesiącu istotną statystycznie różnice na korzyść terapii skojarzonej odnotowano tylko w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD). W przypadku pozostałych punktów czasowych oceny nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 80.

Tab. 80. Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa, które miałyby miejsce, gdyby nie było zaplanowanej wizyty w ramach badania (w tym wizyty wynikające z UTI, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 miesiące	23/1550 (1,5%)	25/1581 (1,6%)	0,94 (0,53; 1,66)	0,8245	-0,10 (-0,96; 0,76)	0,8244	-
6 miesięcy	23/1550 (1,5%)	26/1564 (1,7%)	0,89 (0,51; 1,57)	0,6891	-0,18 (-1,05; 0,70)	0,6889	-
9 miesięcy	23/1550 (1,5%)	34/1581 (2,2%)	0,69 (0,40; 1,17)	0,1654	-0,67 (-1,60; 0,27)	0,1621	-
12 miesięcy	23/1550 (1,5%)	22/1564 (1,4%)	1,06 (0,59; 1,90)	0,8567	0,08 (-0,76; 0,92)	0,8567	-
15 miesięcy	16/1550 (1,0%)	35/1581 (2,2%)	0,46 (0,25; 0,84)	0,0108	-1,18 (-2,06; -0,30)	0,0087	84,64 (48,44; 334,67)
18 miesięcy	16/1550 (1,0%)	22/1564 (1,4%)	0,73 (0,38; 1,40)	0,3433	-0,37 (-1,15; 0,40)	0,3410	-
21 miesięcy	30/1550 (1,9%)	29/1581 (1,8%)	1,06 (0,63; 1,77)	0,8351	0,10 (-0,85; 1,05)	0,8351	-
24 miesiące	30/1550 (1,9%)	34/1564 (2,2%)	0,89 (0,54; 1,46)	0,6393	-0,24 (-1,23; 0,76)	0,6391	-
27 miesięcy	24/1550 (1,5%)	22/1581 (1,4%)	1,11 (0,62; 2,00)	0,7154	0,16 (-0,69; 1,00)	0,7154	-
30 miesięcy	24/1550 (1,5%)	27/1564 (1,7%)	0,90 (0,51; 1,56)	0,6958	-0,18 (-1,07; 0,71)	0,6956	-
33 miesiące	21/1550 (1,4%)	25/1581 (1,6%)	0,85 (0,48; 1,53)	0,5989	-0,23 (-1,07; 0,62)	0,5982	-
36 miesięcy	21/1550 (1,4%)	26/1564 (1,7%)	0,81 (0,46; 1,45)	0,4823	-0,31 (-1,16; 0,55)	0,4813	-
39 miesięcy	18/1550 (1,2%)	21/1581 (1,3%)	0,87 (0,46; 1,64)	0,6738	-0,17 (-0,94; 0,61)	0,6734	-
42 miesiące	18/1550 (1,2%)	14/1564 (0,9%)	1,30 (0,64; 2,62)	0,4628	0,27 (-0,44; 0,97)	0,4617	-
45 miesięcy	10/1550 (0,6%)	19/1581 (1,2%)	0,53 (0,25; 1,15)	0,1096	-0,56 (-1,23; 0,11)	0,1029	-
48 miesięcy	10/1550 (0,6%)	21/1564 (1,3%)	0,48 (0,22; 1,02)	0,0552	-0,70 (-1,39; 0,00)	0,0494	143,36 (71,77; 59806,22)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.1.12.6 Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa (ambulatoryjnych), niezwiązanych z badaniem (w tym wizyt wynikających z ZUM, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.)

W zakresie liczby nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa (ambulatoryjnych), niezwiązanych z badaniem (w tym wizyt wynikających z ZUM, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD)

w 12. i 15. miesiącu analizy. W przypadku pozostałych punktów czasowych nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 81.

Tab. 81. Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa (ambulatoryjnych), niezwiązanych z badaniem (w tym wizyt wynikających z ZUM, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 miesiące	27/1550 (1,7%)	30/1564 (1,9%)	0,91 (0,54; 1,53)	0,7139	-0,18 (-1,12; 0,77)	0,7137	-
6 miesięcy	23/1550 (1,5%)	29/1581 (1,8%)	0,81 (0,46; 1,40)	0,4439	-0,35 (-1,24; 0,54)	0,4425	-
9 miesięcy	23/1550 (1,5%)	33/1564 (2,1%)	0,70 (0,41; 1,20)	0,1909	-0,63 (-1,56; 0,31)	0,1882	-
12 miesięcy	12/1550 (0,8%)	27/1581 (1,7%)	0,45 (0,23; 0,89)	0,0217	-0,93 (-1,71; -0,16)	0,0180	107,11 (58,58; 624,59)
15 miesięcy	12/1550 (0,8%)	26/1564 (1,7%)	0,46 (0,23; 0,92)	0,0275	-0,89 (-1,66; -0,12)	0,0237	112,59 (60,33; 841,50)
18 miesięcy	30/1550 (1,9%)	28/1581 (1,8%)	1,09 (0,65; 1,84)	0,7330	0,16 (-0,78; 1,11)	0,7331	-
21 miesięcy	30/1550 (1,9%)	29/1564 (1,9%)	1,04 (0,62; 1,75)	0,8679	0,08 (-0,88; 1,04)	0,8679	-
24 miesiące	19/1550 (1,2%)	28/1581 (1,8%)	0,69 (0,38; 1,24)	0,2122	-0,55 (-1,40; 0,30)	0,2088	-
27 miesięcy	19/1550 (1,2%)	32/1564 (2,0%)	0,59 (0,34; 1,05)	0,0745	-0,82 (-1,71; 0,07)	0,0709	-
30 miesięcy	23/1550 (1,5%)	21/1581 (1,3%)	1,12 (0,62; 2,03)	0,7117	0,16 (-0,67; 0,98)	0,7117	-
33 miesiące	23/1550 (1,5%)	34/1564 (2,2%)	0,68 (0,40; 1,16)	0,1534	-0,69 (-1,63; 0,25)	0,1505	-
36 miesięcy	20/1550 (1,3%)	27/1581 (1,7%)	0,75 (0,42; 1,35)	0,3384	-0,42 (-1,27; 0,43)	0,3361	-
39 miesięcy	20/1550 (1,3%)	26/1564 (1,7%)	0,77 (0,43; 1,39)	0,3907	-0,37 (-1,22; 0,47)	0,3892	-
42 miesiące	29/1550 (1,9%)	23/1581 (1,5%)	1,29 (0,74; 2,24)	0,3635	0,42 (-0,48; 1,31)	0,3628	-
45 miesięcy	29/1550 (1,9%)	26/1564 (1,7%)	1,13 (0,66; 1,92)	0,6588	0,21 (-0,72; 1,13)	0,6587	-
48 miesięcy	13/1550 (0,8%)	12/1581 (0,8%)	1,11 (0,50; 2,43)	0,8023	0,08 (-0,54; 0,70)	0,8023	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

W zakresie porównania z monoterapią dutasterydem, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii dutasterydem, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD) w 15. i 18. miesiącu analizy. W przypadku pozostałych punktów czasowych nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 82.

Tab. 82. Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa (ambulatoryjnych), niezwiązanych z badaniem (w tym wizyt wynikających z ZUM, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 miesiące	27/1550 (1,7%)	27/1581 (1,7%)	1,02 (0,60; 1,75)	0,9415	0,03 (-0,88; 0,95)	0,9415	-
6 miesięcy	27/1550 (1,7%)	30/1564 (1,9%)	0,91 (0,54; 1,53)	0,7139	-0,18 (-1,12; 0,77)	0,7137	-
9 miesięcy	23/1550 (1,5%)	29/1581 (1,8%)	0,81 (0,46; 1,40)	0,4439	-0,35 (-1,24; 0,54)	0,4425	-
12 miesięcy	23/1550 (1,5%)	33/1564 (2,1%)	0,70 (0,41; 1,20)	0,1909	-0,63 (-1,56; 0,31)	0,1882	-
15 miesięcy	12/1550 (0,8%)	27/1581 (1,7%)	0,45 (0,23; 0,89)	0,0217	-0,93 (-1,71; -0,16)	0,0180	107,11 (58,58; 624,59)
18 miesięcy	12/1550 (0,8%)	26/1564 (1,7%)	0,46 (0,23; 0,92)	0,0275	-0,89 (-1,66; -0,12)	0,0237	112,59 (60,33; 841,50)
21 miesięcy	30/1550 (1,9%)	28/1581 (1,8%)	1,09 (0,65; 1,84)	0,7330	0,16 (-0,78; 1,11)	0,7331	-
24 miesiące	30/1550 (1,9%)	29/1564 (1,9%)	1,04 (0,62; 1,75)	0,8679	0,08 (-0,88; 1,04)	0,8679	-
27 miesięcy	19/1550 (1,2%)	28/1581 (1,8%)	0,69 (0,38; 1,24)	0,2122	-0,55 (-1,40; 0,30)	0,2088	-
30 miesięcy	19/1550 (1,2%)	32/1564 (2,0%)	0,59 (0,34; 1,05)	0,0745	-0,82 (-1,71; 0,07)	0,0709	-
33 miesiące	23/1550 (1,5%)	21/1581 (1,3%)	1,12 (0,62; 2,03)	0,7117	0,16 (-0,67; 0,98)	0,7117	-
36 miesięcy	23/1550 (1,5%)	34/1564 (2,2%)	0,68 (0,40; 1,16)	0,1534	-0,69 (-1,63; 0,25)	0,1505	-
39 miesięcy	20/1550 (1,3%)	27/1581 (1,7%)	0,75 (0,42; 1,35)	0,3384	-0,42 (-1,27; 0,43)	0,3361	-
42 miesiące	20/1550 (1,3%)	26/1564 (1,7%)	0,77 (0,43; 1,39)	0,3907	-0,37 (-1,22; 0,47)	0,3892	-
45 miesięcy	29/1550 (1,9%)	23/1581 (1,5%)	1,29 (0,74; 2,24)	0,3635	0,42 (-0,48; 1,31)	0,3628	-
48 miesięcy	29/1550 (1,9%)	26/1564 (1,7%)	1,13 (0,66; 1,92)	0,6588	0,21 (-0,72; 1,13)	0,6587	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.2 Jakość życia

4.2.1 Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM)

4.2.1.1 Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej wartości uzyskanej w kwestionariuszu PPSM

W zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej wartości uzyskanej w kwestionariuszu PPSM odnotowano istotną statystycznie różnicę na

korzyść terapii skojarzonej w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną zarówno w 12., jak i w 24. miesiącu analizy. Nie było możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej w 48. tygodniu ze względu na niekompletne dane w publikacji (brak odchylenia standardowego). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 83.

Tab. 83. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej wartości uzyskanej w kwestionariuszu PPSM - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
12 miesięcy*	1610	-6,20	7,22	1611	-5,20	7,22	-1,00 (-1,50; -0,50)	0,0001
24 miesiące*	1610	-6,70	7,62	1611	-4,80	7,63	-1,90 (-2,43; -1,37)	<0,0001
48 miesięcy**	1610	-7,00	b.d.	1611	-4,10	b.d.	-	-

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

*Dane z publikacji Barkin 2009

**Dane z publikacji Montorsi 2010

W przypadku porównania z dutasterydem również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 12. i 24. miesiącu trwania badania. Nie było możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej w 48. tygodniu ze względu na niekompletne dane w publikacji (brak odchylenia standardowego). Wyniki przedstawiono w Tab. 84.

Tab. 84. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej wartości uzyskanej w kwestionariuszu PPSM - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
12 miesięcy*	1610	-6,20	7,22	1623	-4,40	7,25	-1,80 (-2,30; -1,30)	<0,0001
24 miesiące*	1610	-6,70	7,62	1623	-5,10	7,65	-1,60 (-2,13; -1,07)	<0,0001
48 miesięcy**	1610	-7,00	b.d.	1623	-5,50	b.d.	-	-

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

*Dane z publikacji Barkin 2009

**Dane z publikacji Montorsi 2010

4.2.1.2 Pytanie 1 (LOCF) „Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?"

4.2.1.2.1 Jakakolwiek poprawa

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 1 kwestionariusza PPSM, tj. „Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" udzielili odpowiedzi wskazującej na jakąkolwiek poprawę odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica

ryzyka (RD). W przypadku pozostałych punktów czasowych oceny, tj. 1., 2. i 3. rok trwania badania, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 85.

Tab. 85. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 1 (LOCF) „Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1281/1685 (76,0%)	1218/1586 (76,8%)	0,96 (0,82; 1,13)	0,6027	-0,77 (-3,68; 2,14)	0,6026	-
2 lata	1273/1685 (75,5%)	1195/1586 (75,3%)	1,01 (0,86; 1,19)	0,8932	0,20 (-2,75; 3,15)	0,8932	-
3 lata	1268/1685 (75,3%)	1152/1586 (72,6%)	1,15 (0,98; 1,34)	0,0883	2,62 (-0,39; 5,63)	0,0884	-
4 lata	1278/1685 (75,8%)	1138/1586 (71,8%)	1,24 (1,06; 1,45)	0,0078	4,09 (1,08; 7,11)	0,0078	24,43 (14,07; 92,72)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym z punktów czasowych oceny. Wyniki przedstawiono w Tab. 86.

Tab. 86. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 1 (LOCF) „Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1281/1685 (76,0%)	1171/1600 (73,2%)	1,16 (0,99; 1,36)	0,0619	2,84 (-0,14; 5,81)	0,0619	-
2 lata	1273/1685 (75,5%)	1200/1600 (75,0%)	1,03 (0,88; 1,21)	0,7154	0,55 (-2,40; 3,50)	0,7155	-
3 lata	1268/1685 (75,3%)	1203/1600 (75,2%)	1,00 (0,86; 1,18)	0,9657	0,06 (-2,89; 3,02)	0,9657	-
4 lata	1278/1685 (75,8%)	1212/1600 (75,8%)	1,01 (0,86; 1,18)	0,9490	0,10 (-2,83; 3,03)	0,9490	-

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.2.2 Brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 1 kwestionariusza PPSM, tj. „Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" udzielili odpowiedzi wskazującej na brak zmiany lub jakiekolwiek pogorszenie odnotowano istotną

statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w każdym z ocenianych punktów czasowych, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 87.

Tab. 87. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 1 (LOCF) „Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	295/1685 (17,5%)	363/1586 (22,9%)	0,72 (0,60; 0,85)	0,0001	-5,38 (-8,13; -2,63)	0,0001	18,59 (12,30; 38,03)
2 lata	303/1685 (18,0%)	386/1586 (24,3%)	0,68 (0,58; 0,81)	<0,0001	-6,36 (-9,15; -3,56)	<0,0001	15,73 (10,93; 28,10)
3 lata	308/1685 (18,3%)	429/1586 (27,0%)	0,60 (0,51; 0,71)	<0,0001	-8,77 (-11,63; -5,91)	<0,0001	11,40 (8,60; 16,92)
4 lata	298/1685 (17,7%)	443/1586 (27,9%)	0,55 (0,47; 0,65)	<0,0001	-10,25 (-13,11; -7,38)	<0,0001	9,76 (7,63; 13,54)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z dutasterydem również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii skojarzonej w każdym z ocenianych punktów czasowych, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 88.

Tab. 88. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 1 (LOCF) „Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	295/1685 (17,5%)	422/1600 (26,4%)	0,59 (0,50; 0,70)	<0,0001	-8,87 (-11,69; -6,05)	<0,0001	11,28 (8,56; 16,54)
2 lata	303/1685 (18,0%)	393/1600 (24,6%)	0,67 (0,57; 0,80)	<0,0001	-6,58 (-9,38; -3,79)	<0,0001	15,20 (10,67; 26,42)
3 lata	308/1685 (18,3%)	390/1600 (24,4%)	0,69 (0,59; 0,82)	<0,0001	-6,10 (-8,89; -3,30)	<0,0001	16,40 (11,24; 30,33)
4 lata	298/1685 (17,7%)	381/1600 (23,8%)	0,69 (0,58; 0,81)	<0,0001	-6,13 (-8,90; -3,36)	<0,0001	16,32 (11,24; 29,79)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.3 Pytanie 2 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?"

4.2.1.3.1 Jakakolwiek satysfakcja

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 2 kwestionariusza PPSM, tj. „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?" udzielili odpowiedzi wskazującej na jakąkolwiek satysfakcję odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W przypadku 1. roku trwania badania nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 89.

Tab. 89. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 2 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1224/1587 (77,1%)	1178/1583 (74,4%)	1,16 (0,99; 1,36)	0,0750	2,71 (-0,27; 5,69)	0,0747	-
2 lata	1261/1587 (79,5%)	1150/1583 (72,6%)	1,46 (1,24; 1,72)	<0,0001	6,81 (3,85; 9,77)	<0,0001	14,68 (10,23; 25,98)
3 lata	1260/1587 (79,4%)	1120/1583 (70,8%)	1,59 (1,35; 1,87)	<0,0001	8,64 (5,65; 11,64)	<0,0001	11,57 (8,59; 17,71)
4 lata	1267/1587 (79,8%)	1088/1583 (68,7%)	1,80 (1,53; 2,12)	<0,0001	11,11 (8,09; 14,12)	<0,0001	9,00 (7,08; 12,37)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy terapii skojarzonej we wszystkich ocenianych punktach czasowych, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W przypadku 1. roku trwania badania nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 90.

Tab. 90. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 2 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów

z moczem?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1224/1587 (77,1%)	1127/1600 (70,4%)	1,42 (1,21; 1,66)	<0,0001	6,69 (3,64; 9,73)	<0,0001	14,95 (10,27; 27,44)
2 lata	1261/1587 (79,5%)	1166/1600 (72,9%)	1,44 (1,22; 1,70)	<0,0001	6,58 (3,63; 9,53)	<0,0001	15,19 (10,49; 27,52)
3 lata	1260/1587 (79,4%)	1167/1600 (72,9%)	1,43 (1,21; 1,68)	<0,0001	6,46 (3,51; 9,41)	<0,0001	15,49 (10,63; 28,51)
4 lata	1267/1587 (79,8%)	1172/1600 (73,3%)	1,45 (1,23; 1,71)	<0,0001	6,59 (3,65; 9,52)	<0,0001	15,18 (10,51; 27,37)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.3.2 Neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 2 kwestionariusza PPSM, tj. „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?" udzielili odpowiedzi wskazującej na stosunek neutralny lub jakikolwiek brak satysfakcji odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny we wszystkich punktach czasowych oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 91.

Tab. 91. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 2 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	352/1587 (22,2%)	403/1583 (25,5%)	0,83 (0,71; 0,98)	0,0304	-3,28 (-6,24; -0,31)	0,0302	30,51 (16,02; 318,39)
2 lata	315/1587 (19,8%)	431/1583 (27,2%)	0,66 (0,56; 0,78)	<0,0001	-7,38 (-10,32; -4,44)	<0,0001	13,55 (9,69; 22,55)
3 lata	316/1587 (19,9%)	461/1583 (29,1%)	0,61 (0,51; 0,71)	<0,0001	-9,21 (-12,19; -6,23)	<0,0001	10,86 (8,20; 16,05)
4 lata	309/1587 (19,5%)	493/1583 (31,1%)	0,53 (0,45; 0,63)	<0,0001	-11,67 (-14,67; -8,67)	<0,0001	8,57 (6,82; 11,53)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

Również w przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną we wszystkich punktach czasowych oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku trwania

badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 92.

Tab. 92. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 2 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	352/1587 (22,2%)	466/1600 (29,1%)	0,69 (0,59; 0,81)	<0,0001	-6,94 (-9,97; -3,92)	<0,0001	14,40 (10,03; 25,49)
2 lata	315/1587 (19,8%)	427/1600 (26,7%)	0,68 (0,58; 0,80)	<0,0001	-6,84 (-9,76; -3,91)	<0,0001	14,62 (10,24; 25,54)
3 lata	316/1587 (19,9%)	426/1600 (26,6%)	0,69 (0,58; 0,81)	<0,0001	-6,71 (-9,64; -3,79)	<0,0001	14,90 (10,38; 26,39)
4 lata	309/1587 (19,5%)	421/1600 (26,3%)	0,68 (0,57; 0,80)	<0,0001	-6,84 (-9,75; -3,93)	<0,0001	14,62 (10,26; 25,41)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.4 Pytanie 3 (LOCF) „Jak zmieniła się siła strumienia moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?"

4.2.1.4.1 Jakakolwiek poprawa

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 3 kwestionariusza PPSM, tj. „Jak zmieniła się siła strumienia moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" udzielili odpowiedzi wskazującej na jakąkolwiek poprawę odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w każdym z punktów czasowych oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 93.

Tab. 93. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 3 (LOCF) „Jak zmieniła się siła strumienia moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1181/1585 (74,5%)	1105/1585 (69,7%)	1,27 (1,09; 1,48)	0,0026	4,79 (1,68; 7,91)	0,0026	20,86 (12,64; 59,62)
2 lata	1215/1585 (76,7%)	1057/1585 (66,7%)	1,64 (1,40; 1,92)	<0,0001	9,97 (6,85; 13,09)	<0,0001	10,03 (7,64; 14,60)
3 lata	1206/1585 (76,1%)	1023/1585 (64,5%)	1,75 (1,50; 2,04)	<0,0001	11,55 (8,39; 14,70)	<0,0001	8,66 (6,80; 11,92)

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	1202/1585 (75,8%)	1008/1585 (63,6%)	1,80 (1,54; 2,10)	<0,0001	12,24 (9,07; 15,41)	<0,0001	8,17 (6,49; 11,03)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

Również w przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w każdym z punktów czasowych oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 94.

Tab. 94. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 3 (LOCF) „Jak zmieniła się siła strumienia moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1181/1585 (74,5%)	1044/1601 (65,2%)	1,56 (1,34; 1,82)	<0,0001	9,30 (6,13; 12,47)	<0,0001	10,75 (8,02; 16,31)
2 lata	1215/1585 (76,7%)	1070/1601 (66,8%)	1,63 (1,39; 1,90)	<0,0001	9,82 (6,72; 12,93)	<0,0001	10,18 (7,73; 14,89)
3 lata	1206/1585 (76,1%)	1071/1601 (66,9%)	1,57 (1,35; 1,84)	<0,0001	9,19 (6,07; 12,31)	<0,0001	10,88 (8,12; 16,46)
4 lata	1202/1585 (75,8%)	1086/1601 (67,8%)	1,49 (1,27; 1,74)	<0,0001	8,00 (4,89; 11,11)	<0,0001	12,49 (9,00; 20,44)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.4.2 Brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 3 kwestionariusza PPSM, tj. „Jak zmieniła się siła strumienia moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" udzielili odpowiedzi wskazującej na brak zmiany lub jakiekolwiek pogorszenie odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w każdym z punktów czasowych oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 95.

Tab. 95. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 3 (LOCF) „Jak zmieniła się siła strumienia moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?"

- brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	395/1585 (24,9%)	476/1585 (30,0%)	0,77 (0,66; 0,90)	0,0013	-5,11 (-8,21; -2,01)	0,0012	19,57 (12,18; 49,81)
2 lata	361/1585 (22,8%)	524/1585 (33,1%)	0,60 (0,51; 0,70)	<0,0001	-10,28 (-13,39; -7,18)	<0,0001	9,72 (7,47; 13,93)
3 lata	370/1585 (23,3%)	558/1585 (35,2%)	0,56 (0,48; 0,65)	<0,0001	-11,86 (-15,00; -8,72)	<0,0001	8,43 (6,67; 11,47)
4 lata	374/1585 (23,6%)	573/1585 (36,2%)	0,55 (0,47; 0,64)	<0,0001	-12,56 (-15,71; -9,40)	<0,0001	7,96 (6,36; 10,64)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval* NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

Również w przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną we wszystkich punktach czasowych oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 96.

Tab. 96. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 3 (LOCF) „Jak zmieniła się siła strumienia moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	395/1585 (24,9%)	549/1601 (34,3%)	0,64 (0,55; 0,74)	<0,0001	-9,37 (-12,52; -6,22)	<0,0001	10,67 (7,99; 16,09)
2 lata	361/1585 (22,8%)	523/1601 (32,7%)	0,61 (0,52; 0,71)	<0,0001	-9,89 (-12,98; -6,80)	<0,0001	10,11 (7,70; 14,70)
3 lata	370/1585 (23,3%)	522/1601 (32,6%)	0,63 (0,54; 0,74)	<0,0001	-9,26 (-12,36; -6,16)	<0,0001	10,80 (8,09; 16,23)
4 lata	374/1585 (23,6%)	507/1601 (31,7%)	0,67 (0,57; 0,78)	<0,0001	-8,07 (-11,16; -4,98)	<0,0001	12,39 (8,96; 20,08)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.5 Pytanie 4 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?"

4.2.1.5.1 Jakakolwiek satysfakcja

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 4 kwestionariusza PPSM, tj. „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?" udzielili

odpowiedzi wskazującej na jakąkolwiek satysfakcję odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 97.

Tab. 97. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 4 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1154/1583 (72,9%)	1097/1582 (69,3%)	1,19 (1,02; 1,39)	0,0273	3,56 (0,40; 6,71)	0,0271	28,11 (14,90; 249,04)
2 lata	1203/1583 (76,0%)	1051/1582 (66,4%)	1,60 (1,37; 1,87)	<0,0001	9,56 (6,42; 12,70)	<0,0001	10,46 (7,88; 15,57)
3 lata	1201/1583 (75,9%)	1039/1582 (65,7%)	1,64 (1,41; 1,92)	<0,0001	10,19 (7,04; 13,34)	<0,0001	9,81 (7,50; 14,20)
4 lata	1208/1583 (76,3%)	1022/1582 (64,6%)	1,77 (1,51; 2,06)	<0,0001	11,71 (8,56; 14,86)	<0,0001	8,54 (6,73; 11,69)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

Również w przypadku porównania z monoterapią dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 98.

Tab. 98. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 4 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1154/1583 (72,9%)	1037/1601 (64,8%)	1,46 (1,26; 1,70)	<0,0001	8,13 (4,92; 11,33)	<0,0001	12,30 (8,82; 20,31)
2 lata	1203/1583 (76,0%)	1072/1601 (67,0%)	1,56 (1,34; 1,82)	<0,0001	9,04 (5,92; 12,16)	<0,0001	11,07 (8,23; 16,90)
3 lata	1201/1583 (75,9%)	1075/1601 (67,1%)	1,54 (1,32; 1,80)	<0,0001	8,72 (5,60; 11,84)	<0,0001	11,46 (8,44; 17,85)
4 lata	1208/1583 (76,3%)	1089/1601 (68,0%)	1,51 (1,30; 1,77)	<0,0001	8,29 (5,19; 11,39)	<0,0001	12,06 (8,78; 19,26)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.5.2 Neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 4 kwestionariusza PPSM, tj. „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?" udzielili odpowiedzi wskazującej na neutralny stosunek lub jakikolwiek brak satysfakcji odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 99.

Tab. 99. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 4 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	422/1583 (26,7%)	484/1582 (30,6%)	0,82 (0,71; 0,96)	0,0144	-3,94 (-7,08; -0,79)	0,0142	25,41 (14,12; 126,69)
2 lata	373/1583 (23,6%)	530/1582 (33,5%)	0,61 (0,52; 0,72)	<0,0001	-9,94 (-13,07; -6,81)	<0,0001	10,06 (7,65; 14,68)
3 lata	375/1583 (23,7%)	524/1582 (33,1%)	0,63 (0,54; 0,73)	<0,0001	-9,43 (-12,56; -6,31)	<0,0001	10,60 (7,96; 15,85)
4 lata	368/1583 (23,2%)	559/1582 (35,3%)	0,55 (0,47; 0,65)	<0,0001	-12,09 (-15,23; -8,94)	<0,0001	8,27 (6,57; 11,18)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

Również w przypadku porównania z monoterapią dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 100.

Tab. 100. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 4 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	422/1583 (26,7%)	556/1601 (34,7%)	0,68 (0,59; 0,80)	<0,0001	-8,07 (-11,26; -4,88)	<0,0001	12,39 (8,88; 20,50)
2 lata	373/1583 (23,6%)	521/1601 (32,5%)	0,64 (0,55; 0,75)	<0,0001	-8,98 (-12,08; -5,87)	<0,0001	11,14 (8,28; 17,02)
3 lata	375/1583 (23,7%)	518/1601 (32,4%)	0,65 (0,56; 0,76)	<0,0001	-8,67 (-11,77; -5,56)	<0,0001	11,54 (8,50; 17,98)

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	368/1583 (23,2%)	504/1601 (31,5%)	0,66 (0,56; 0,77)	<0,0001	-8,23 (-11,32; -5,15)	<0,0001	12,15 (8,84; 19,42)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.6 Pytanie 5 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból przed oddaniem moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?"

4.2.1.6.1 Jakakolwiek poprawa

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 5 kwestionariusza PPSM, tj. „Jak zmienił się twój ból przed oddaniem moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" udzielili odpowiedzi wskazującej na jakąkolwiek poprawę nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w żadnym z punktów czasowych oceny. Wyniki przedstawiono w Tab. 101.

Tab. 101. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 5 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból przed oddaniem moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	556/869 (64,0%)	527/849 (62,1%)	1,09 (0,89; 1,32)	0,4126	1,91 (-2,66; 6,47)	0,4125	-
2 lata	537/869 (61,8%)	535/849 (63,0%)	0,95 (0,78; 1,15)	0,6017	-1,22 (-5,80; 3,36)	0,6016	-
3 lata	540/869 (62,1%)	496/849 (58,4%)	1,17 (0,96; 1,42)	0,1153	3,72 (-0,91; 8,34)	0,1150	-
4 lata	531/869 (61,1%)	489/849 (57,6%)	1,16 (0,95; 1,40)	0,1390	3,51 (-1,14; 8,15)	0,1387	-

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W zakresie porównania z monoterapią dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 1. i 3. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W 2. i 4. roku trwania badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 102.

Tab. 102. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 5 (LOCF) „Jak zmienił

się twój ból przed oddaniem moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	556/869 (64,0%)	526/901 (58,4%)	1,27 (1,05; 1,53)	0,0157	5,60 (1,07; 10,13)	0,0154	17,85 (9,87; 93,54)
2 lata	537/869 (61,8%)	526/901 (58,4%)	1,15 (0,95; 1,40)	0,1425	3,42 (-1,14; 7,98)	0,1421	-
3 lata	540/869 (62,1%)	514/901 (57,0%)	1,24 (1,02; 1,49)	0,0292	5,09 (0,53; 9,66)	0,0288	19,64 (10,35; 189,85)
4 lata	531/869 (61,1%)	510/901 (56,6%)	1,20 (1,00; 1,46)	0,0545	4,50 (-0,08; 9,08)	0,0541	-

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.6.2 Brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 5 kwestionariusza PPSM, tj. „Jak zmienił się twój ból przed oddaniem moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" udzielili odpowiedzi wskazującej na brak zmiany lub jakiekolwiek pogorszenie odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w każdym z punktów czasowych oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 103.

Tab. 103. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 5 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból przed oddaniem moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	213/869 (24,5%)	244/849 (28,7%)	0,81 (0,65; 1,00)	0,0475	-4,23 (-8,41; -0,05)	0,0472	23,65 (11,90; 1928,57)
2 lata	183/869 (21,1%)	236/849 (27,8%)	0,69 (0,56; 0,86)	0,0012	-6,74 (-10,79; -2,69)	0,0011	14,84 (9,27; 37,24)
3 lata	174/869 (20,0%)	252/849 (29,7%)	0,59 (0,48; 0,74)	<0,0001	-9,66 (-13,72; -5,59)	<0,0001	10,35 (7,29; 17,88)
4 lata	178/869 (20,5%)	262/849 (30,9%)	0,58 (0,46; 0,72)	<0,0001	-10,38 (-14,48; -6,27)	<0,0001	9,64 (6,91; 15,95)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

Również w przypadku porównania z monoterapią dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała

miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 104.

Tab. 104. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 5 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból przed oddaniem moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	213/869 (24,5%)	291/901 (32,3%)	0,68 (0,55; 0,84)	0,0003	-7,79 (-11,97; -3,60)	0,0003	12,84 (8,35; 27,76)
2 lata	183/869 (21,1%)	254/901 (28,2%)	0,68 (0,55; 0,85)	0,0005	-7,13 (-11,13; -3,13)	0,0005	14,02 (8,98; 31,90)
3 lata	174/869 (20,0%)	239/901 (26,5%)	0,69 (0,56; 0,87)	0,0013	-6,50 (-10,43; -2,58)	0,0012	15,38 (9,59; 38,76)
4 lata	178/869 (20,5%)	246/901 (27,3%)	0,69 (0,55; 0,86)	0,0008	-6,82 (-10,78; -2,86)	0,0007	14,66 (9,28; 34,94)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.7 Pytanie 6 (LOCF) „W jakim stopniu jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?"

4.2.1.7.1 Jakakolwiek satysfakcja

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 6 kwestionariusza PPSM, tj. „W jakim stopniu jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?" udzielili odpowiedzi wskazującej na jakąkolwiek satysfakcję odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 105.

Tab. 105. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 6 (LOCF) „W jakim stopniu jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	712/1135 (62,7%)	681/1161 (58,7%)	1,19 (1,00; 1,40)	0,0457	4,07 (0,08; 8,07)	0,0454	24,54 (12,40; 1207,86)
2 lata	764/1135 (67,3%)	708/1161 (61,0%)	1,32 (1,11; 1,56)	0,0016	6,33 (2,42; 10,24)	0,0015	15,80 (9,76; 41,38)
3 lata	799/1135 (70,4%)	736/1161 (63,4%)	1,37 (1,15; 1,64)	0,0004	7,00 (3,16; 10,84)	0,0003	14,28 (9,22; 31,60)

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	810/1135 (71,4%)	739/1161 (63,7%)	1,42 (1,19; 1,70)	0,0001	7,71 (3,90; 11,53)	0,0001	12,96 (8,67; 25,67)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 106.

Tab. 106. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 6 (LOCF) „W jakim stopniu jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	712/1135 (62,7%)	672/1223 (54,9%)	1,38 (1,17; 1,63)	0,0001	7,78 (3,82; 11,75)	0,0001	12,85 (8,51; 26,15)
2 lata	764/1135 (67,3%)	740/1223 (60,5%)	1,34 (1,14; 1,59)	0,0006	6,81 (2,94; 10,67)	0,0006	14,69 (9,37; 34,03)
3 lata	799/1135 (70,4%)	785/1223 (64,2%)	1,33 (1,12; 1,58)	0,0014	6,21 (2,43; 9,99)	0,0013	16,10 (10,01; 41,12)
4 lata	810/1135 (71,4%)	792/1223 (64,8%)	1,36 (1,14; 1,61)	0,0006	6,61 (2,85; 10,36)	0,0006	15,14 (9,65; 35,04)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.7.2 Neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 6 kwestionariusza PPSM, tj. „W jakim stopniu jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?" udzielili odpowiedzi wskazującej na stosunek neutralny lub jakikolwiek brak satysfakcji odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W przypadku 1. roku analizy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 107.

Tab. 107. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 6 (LOCF) „W jakim stopniu jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem

moczu?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	310/1135 (27,3%)	338/1161 (29,1%)	0,91 (0,76; 1,10)	0,3381	-1,80 (-5,48; 1,88)	0,3378	-
2 lata	313/1135 (27,6%)	377/1161 (32,5%)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0106	-4,89 (-8,64; -1,15)	0,0104	20,43 (11,58; 86,87)
3 lata	316/1135 (27,8%)	399/1161 (34,4%)	0,74 (0,62; 0,88)	0,0007	-6,53 (-10,30; -2,75)	0,0007	15,32 (9,71; 36,38)
4 lata	325/1135 (28,6%)	422/1161 (36,3%)	0,70 (0,59; 0,84)	0,0001	-7,71 (-11,53; -3,90)	0,0001	12,96 (8,67; 25,67)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 108.

Tab. 108. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 6 (LOCF) „W jakim stopniu jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	310/1135 (27,3%)	416/1223 (34,0%)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0004	-6,70 (-10,41; -2,99)	0,0004	14,92 (9,60; 33,43)
2 lata	313/1135 (27,6%)	411/1223 (33,6%)	0,75 (0,63; 0,90)	0,0015	-6,03 (-9,74; -2,32)	0,0014	16,59 (10,27; 43,14)
3 lata	316/1135 (27,8%)	415/1223 (33,9%)	0,75 (0,63; 0,90)	0,0014	-6,09 (-9,81; -2,37)	0,0013	16,42 (10,19; 42,17)
4 lata	325/1135 (28,6%)	431/1223 (35,2%)	0,74 (0,62; 0,88)	0,0006	-6,61 (-10,36; -2,85)	0,0006	15,14 (9,65; 35,04)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.8 Pytanie 7 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból podczas oddawania moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?"

4.2.1.8.1 Jakakolwiek poprawa

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 7 kwestionariusza PPSM, tj. „Jak zmienił się twój ból podczas oddawania moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" udzielili odpowiedzi wskazującej na jakąkolwiek poprawę nie odnotowano istotnych statystycznie

różnic pomiędzy analizowanymi grupami w żadnym z punktów czasowych oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Wyniki przedstawiono w Tab. 109.

Tab. 109. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 7 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból podczas oddawania moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	550/852 (64,6%)	529/822 (64,4%)	1,01 (0,83; 1,23)	0,9323	0,20 (-4,39; 4,79)	0,9323	-
2 lata	532/852 (62,4%)	519/822 (63,1%)	0,97 (0,80; 1,18)	0,7679	-0,70 (-5,33; 3,93)	0,7679	-
3 lata	529/852 (62,1%)	491/822 (59,7%)	1,10 (0,91; 1,34)	0,3232	2,36 (-2,32; 7,03)	0,3231	-
4 lata	527/852 (61,9%)	483/822 (58,8%)	1,14 (0,94; 1,38)	0,1957	3,10 (-1,59; 7,78)	0,1955	-

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do dutasterydu w każdym z punktów czasowych oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 110.

Tab. 110. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 7 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból podczas oddawania moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	550/852 (64,6%)	500/889 (56,2%)	1,42 (1,17; 1,72)	0,0004	8,31 (3,73; 12,89)	0,0004	12,03 (7,76; 26,78)
2 lata	532/852 (62,4%)	508/889 (57,1%)	1,25 (1,03; 1,51)	0,0243	5,30 (0,70; 9,90)	0,0240	18,87 (10,10; 143,11)
3 lata	529/852 (62,1%)	504/889 (56,7%)	1,25 (1,03; 1,52)	0,0220	5,40 (0,79; 10,00)	0,0217	18,53 (10,00; 126,67)
4 lata	527/852 (61,9%)	487/889 (54,8%)	1,34 (1,11; 1,62)	0,0028	7,07 (2,45; 11,69)	0,0027	14,14 (8,55; 40,75)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.8.2 Brak zmian/jakiekolwiek pogorszenie

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 7 kwestionariusza PPSM, tj. „Jak zmienił się twój ból podczas oddawania moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" udzielili odpowiedzi wskazującej na brak zmian lub jakiekolwiek pogorszenie odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W 1. roku analizy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 111.

Tab. 111. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 7 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból podczas oddawania moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmian/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	210/852 (24,6%)	226/822 (27,5%)	0,86 (0,69; 1,07)	0,1849	-2,85 (-7,05; 1,36)	0,1848	-
2 lata	174/852 (20,4%)	228/822 (27,7%)	0,67 (0,53; 0,84)	0,0005	-7,31 (-11,40; -3,23)	0,0005	13,67 (8,77; 30,97)
3 lata	175/852 (20,5%)	242/822 (29,4%)	0,62 (0,50; 0,77)	<0,0001	-8,90 (-13,03; -4,77)	<0,0001	11,24 (7,67; 20,97)
4 lata	175/852 (20,5%)	257/822 (31,3%)	0,57 (0,46; 0,71)	<0,0001	-10,73 (-14,90; -6,55)	<0,0001	9,32 (6,71; 15,26)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 112.

Tab. 112. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 7 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból podczas oddawania moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmian/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	210/852 (24,6%)	281/889 (31,6%)	0,71 (0,57; 0,87)	0,0013	-6,96 (-11,17; -2,75)	0,0012	14,37 (8,95; 36,34)
2 lata	174/852 (20,4%)	252/889 (28,3%)	0,65 (0,52; 0,81)	0,0001	-7,92 (-11,94; -3,91)	0,0001	12,62 (8,38; 25,57)
3 lata	175/852 (20,5%)	237/889 (26,7%)	0,71 (0,57; 0,89)	0,0027	-6,12 (-10,10; -2,14)	0,0026	16,34 (9,91; 46,66)

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
4 lata	175/852 (20,5%)	252/889 (28,3%)	0,65 (0,52; 0,82)	0,0002	-7,81 (-11,82; -3,79)	0,0001	12,81 (8,46; 26,39)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.9 Pytanie 8 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?"

4.2.1.9.1 Jakakolwiek satysfakcja

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 8 kwestionariusza PPSM, tj. „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?" udzielili odpowiedzi wskazującej na jakąkolwiek satysfakcję odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W 1. roku analizy nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 113.

Tab. 113. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 8 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	712/1146 (62,1%)	678/1160 (58,4%)	1,17 (0,99; 1,38)	0,0710	3,68 (-0,31; 7,67)	0,0707	-
2 lata	763/1146 (66,6%)	708/1160 (61,0%)	1,27 (1,07; 1,51)	0,0056	5,54 (1,63; 9,46)	0,0055	18,03 (10,57; 61,39)
3 lata	807/1146 (70,4%)	724/1160 (62,4%)	1,43 (1,20; 1,71)	<0,0001	8,01 (4,16; 11,85)	<0,0001	12,49 (8,44; 24,01)
4 lata	827/1146 (72,2%)	729/1160 (62,8%)	1,53 (1,29; 1,83)	<0,0001	9,32 (5,52; 13,12)	<0,0001	10,73 (7,62; 18,13)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do dutasterydu w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 114.

Tab. 114. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 8 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	712/1146 (62,1%)	655/1224 (53,5%)	1,43 (1,21; 1,68)	<0,0001	8,62 (4,65; 12,58)	<0,0001	11,61 (7,95; 21,49)
2 lata	763/1146 (66,6%)	730/1224 (59,6%)	1,35 (1,14; 1,59)	0,0005	6,94 (3,06; 10,81)	0,0004	14,41 (9,25; 32,64)
3 lata	807/1146 (70,4%)	784/1224 (64,1%)	1,34 (1,12; 1,59)	0,0010	6,37 (2,60; 10,14)	0,0009	15,71 (9,87; 38,51)
4 lata	827/1146 (72,2%)	785/1224 (64,1%)	1,45 (1,22; 1,73)	<0,0001	8,03 (4,29; 11,77)	<0,0001	12,45 (8,50; 23,28)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.9.2 Neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 8 kwestionariusza PPSM, tj. „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?" udzielili odpowiedzi wskazującej na stosunek neutralny lub jakikolwiek brak satysfakcji odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W 1. roku analizy nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 115.

Tab. 115. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 8 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	310/1146 (27,1%)	333/1160 (28,7%)	0,92 (0,77; 1,10)	0,3752	-1,66 (-5,32; 2,00)	0,3750	-
2 lata	314/1146 (27,4%)	371/1160 (32,0%)	0,80 (0,67; 0,96)	0,0161	-4,58 (-8,31; -0,86)	0,0159	21,82 (12,04; 116,48)
3 lata	314/1146 (27,4%)	407/1160 (35,1%)	0,70 (0,58; 0,83)	0,0001	-7,69 (-11,46; -3,92)	0,0001	13,01 (8,73; 25,53)
4 lata	319/1146 (27,8%)	431/1160 (37,2%)	0,65 (0,55; 0,78)	<0,0001	-9,32 (-13,12; -5,52)	<0,0001	10,73 (7,62; 18,13)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do dutasterydu w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 116.

Tab. 116. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 8 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	310/1146 (27,1%)	433/1224 (35,4%)	0,68 (0,57; 0,81)	<0,0001	-8,33 (-12,04; -4,61)	<0,0001	12,01 (8,31; 21,68)
2 lata	314/1146 (27,4%)	425/1224 (34,7%)	0,71 (0,60; 0,85)	0,0001	-7,32 (-11,03; -3,61)	0,0001	13,66 (9,06; 27,70)
3 lata	314/1146 (27,4%)	422/1224 (34,5%)	0,72 (0,60; 0,85)	0,0002	-7,08 (-10,79; -3,37)	0,0002	14,13 (9,27; 29,69)
4 lata	319/1146 (27,8%)	439/1224 (35,9%)	0,69 (0,58; 0,82)	<0,0001	-8,03 (-11,77; -4,29)	<0,0001	12,45 (8,50; 23,28)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.10 Pytanie 9 (LOCF) „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób zmienił się sposób, w jaki twoje problemy z moczem wpływają na twoją zdolność do wykonywania zwykłych czynności?"

4.2.1.10.1 Jakakolwiek poprawa

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 9 kwestionariusza PPSM, tj. „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób zmienił się sposób, w jaki twoje problemy z moczem wpływają na twoją zdolność do wykonywania zwykłych czynności?" udzielili odpowiedzi wskazującej na jakąkolwiek poprawę odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 2. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 117.

Tab. 117. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 9 (LOCF) „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób zmienił się sposób, w jaki twoje problemy z moczem wpływają na twoją zdolność do wykonywania

zwykłych czynności?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1124/1575 (71,4%)	1084/1580 (68,6%)	1,14 (0,98; 1,33)	0,0912	2,76 (-0,44; 5,95)	0,0909	-
2 lata	1146/1575 (72,8%)	1049/1580 (66,4%)	1,35 (1,16; 1,57)	0,0001	6,37 (3,17; 9,57)	0,0001	15,70 (10,45; 31,58)
4 lata	1148/1575 (72,9%)	1008/1580 (63,8%)	1,53 (1,31; 1,77)	<0,0001	9,09 (5,86; 12,32)	<0,0001	11,00 (8,12; 17,06)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do dutasterydu w 1., 2. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 118.

Tab. 118. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 9 (LOCF) „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób zmienił się sposób, w jaki twoje problemy z moczem wpływają na twoją zdolność do wykonywania zwykłych czynności?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1124/1575 (71,4%)	1027/1593 (64,5%)	1,37 (1,18; 1,60)	<0,0001	6,90 (3,65; 10,14)	<0,0001	14,50 (9,86; 27,37)
2 lata	1146/1575 (72,8%)	1053/1593 (66,1%)	1,37 (1,18; 1,59)	<0,0001	6,66 (3,46; 9,86)	<0,0001	15,01 (10,14; 28,90)
4 lata	1148/1575 (72,9%)	1063/1593 (66,7%)	1,34 (1,15; 1,56)	0,0002	6,16 (2,97; 9,35)	0,0002	16,24 (10,70; 33,67)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.10.2 Brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 9 kwestionariusza PPSM, tj. „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób zmienił się sposób, w jaki twoje problemy z moczem wpływają na twoją zdolność do wykonywania zwykłych czynności?" udzielili odpowiedzi wskazującej na brak zmiany lub jakiekolwiek pogorszenie odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 119.

Tab. 119. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 9 (LOCF) „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób zmienił się sposób, w jaki twoje problemy z moczem wpływają na twoją zdolność do wykonywania zwykłych czynności?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	451/1575 (28,6%)	496/1580 (31,4%)	0,88 (0,75; 1,02)	0,0912	-2,76 (-5,95; 0,44)	0,0909	-
2 lata	429/1575 (27,2%)	531/1580 (33,6%)	0,74 (0,64; 0,86)	0,0001	-6,37 (-9,57; -3,17)	0,0001	15,70 (10,45; 31,58)
3 lata	412/1575 (26,2%)	553/1580 (35,0%)	0,66 (0,56; 0,77)	<0,0001	-8,84 (-12,04; -5,64)	<0,0001	11,31 (8,30; 17,73)
4 lata	427/1575 (27,1%)	572/1580 (36,2%)	0,66 (0,56; 0,76)	<0,0001	-9,09 (-12,32; -5,86)	<0,0001	11,00 (8,12; 17,06)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 120.

Tab. 120. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 9 (LOCF) „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób zmienił się sposób, w jaki twoje problemy z moczem wpływają na twoją zdolność do wykonywania zwykłych czynności?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	451/1575 (28,6%)	566/1593 (35,5%)	0,73 (0,63; 0,85)	<0,0001	-6,90 (-10,14; -3,65)	<0,0001	14,50 (9,86; 27,37)
2 lata	429/1575 (27,2%)	540/1593 (33,9%)	0,73 (0,63; 0,85)	<0,0001	-6,66 (-9,86; -3,46)	<0,0001	15,01 (10,14; 28,90)
3 lata	412/1575 (26,2%)	529/1593 (33,2%)	0,71 (0,61; 0,83)	<0,0001	-7,05 (-10,22; -3,88)	<0,0001	14,19 (9,78; 25,79)
4 lata	427/1575 (27,1%)	530/1593 (33,3%)	0,75 (0,64; 0,87)	0,0002	-6,16 (-9,35; -2,97)	0,0002	16,24 (10,70; 33,67)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.11 Pytanie 10 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na Pana/Pani zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłóceń ze strony problemów z układem moczowym?"

4.2.1.11.1Jakakolwiek satysfakcja

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 10 kwestionariusza PPSM, tj. „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na Pana/Pani zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłóceń ze strony problemów z układem moczowym?" udzielili odpowiedzi wskazującej na jakąkolwiek satysfakcję odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 121.

Tab. 121. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 10 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na Pana/Pani zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłóceń ze strony problemów z układem moczowym?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1176/1575 (74,7%)	1114/1580 (70,5%)	1,23 (1,05; 1,44)	0,0089	4,16 (1,05; 7,27)	0,0087	24,04 (13,76; 95,17)
2 lata	1205/1575 (76,5%)	1088/1580 (68,9%)	1,47 (1,26; 1,72)	<0,0001	7,65 (4,55; 10,75)	<0,0001	13,08 (9,31; 21,98)
3 lata	1210/1575 (76,8%)	1074/1580 (68,0%)	1,56 (1,33; 1,83)	<0,0001	8,85 (5,75; 11,95)	<0,0001	11,30 (8,36; 17,40)
4 lata	1213/1575 (77,0%)	1043/1580 (66,0%)	1,73 (1,47; 2,02)	<0,0001	11,00 (7,88; 14,13)	<0,0001	9,09 (7,08; 12,70)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do dutasterydu w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 122.

Tab. 122. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 10 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na Pana/Pani zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłóceń ze strony problemów

z układem moczowym?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1176/1575 (74,7%)	1073/1593 (67,4%)	1,43 (1,22; 1,67)	<0,0001	7,31 (4,16; 10,46)	<0,0001	13,68 (9,56; 24,04)
2 lata	1205/1575 (76,5%)	1116/1593 (70,1%)	1,39 (1,19; 1,63)	<0,0001	6,45 (3,38; 9,52)	<0,0001	15,50 (10,50; 29,60)
3 lata	1210/1575 (76,8%)	1098/1593 (68,9%)	1,49 (1,28; 1,75)	<0,0001	7,90 (4,82; 10,98)	<0,0001	12,66 (9,11; 20,77)
4 lata	1213/1575 (77,0%)	1123/1593 (70,5%)	1,40 (1,20; 1,64)	<0,0001	6,52 (3,46; 9,58)	<0,0001	15,34 (10,44; 28,86)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.11.2 Neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 10 kwestionariusza PPSM, tj. „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na Pana/Pani zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłóceń ze strony problemów z układem moczowym?" udzielili odpowiedzi wskazującej na stosunek neutralny lub jakikolwiek brak satysfakcji odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 123.

Tab. 123. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 10 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na Pana/Pani zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłóceń ze strony problemów z układem moczowym?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	399/1575 (25,3%)	466/1580 (29,5%)	0,81 (0,69; 0,95)	0,0089	-4,16 (-7,27; -1,05)	0,0087	24,04 (13,76; 95,17)
2 lata	370/1575 (23,5%)	492/1580 (31,1%)	0,68 (0,58; 0,80)	<0,0001	-7,65 (-10,75; -4,55)	<0,0001	13,08 (9,31; 21,98)
3 lata	365/1575 (23,2%)	506/1580 (32,0%)	0,64 (0,55; 0,75)	<0,0001	-8,85 (-11,95; -5,75)	<0,0001	11,30 (8,36; 17,40)
4 lata	362/1575 (23,0%)	537/1580 (34,0%)	0,58 (0,50; 0,68)	<0,0001	-11,00 (-14,13; -7,88)	<0,0001	9,09 (7,08; 12,70)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

Również w przypadku porównania z dutasterydem w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 124.

Tab. 124. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 10 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na Pana/Pani zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłóceń ze strony problemów z układem moczowym?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	399/1575 (25,3%)	520/1593 (32,6%)	0,70 (0,60; 0,82)	<0,0001	-7,31 (-10,46; -4,16)	<0,0001	13,68 (9,56; 24,04)
2 lata	370/1575 (23,5%)	477/1593 (29,9%)	0,72 (0,61; 0,84)	<0,0001	-6,45 (-9,52; -3,38)	<0,0001	15,50 (10,50; 29,60)
3 lata	365/1575 (23,2%)	495/1593 (31,1%)	0,67 (0,57; 0,78)	<0,0001	-7,90 (-10,98; -4,82)	<0,0001	12,66 (9,11; 20,77)
4 lata	362/1575 (23,0%)	470/1593 (29,5%)	0,71 (0,61; 0,84)	<0,0001	-6,52 (-9,58; -3,46)	<0,0001	15,34 (10,44; 28,86)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.12 Pytanie 11 (LOCF) „Ogólnie, jak bardzo jesteś zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?"

4.2.1.12.1 Jakakolwiek satysfakcja

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 11 kwestionariusza PPSM, tj. „Ogólnie, jak bardzo jesteś zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?" udzielili odpowiedzi wskazującej na jakąkolwiek satysfakcję odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 125.

Tab. 125. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 11 (LOCF) „Ogólnie, jak bardzo jesteś zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1250*/1574 (79,4%)	1202/1581 (76,0%)	1,22 (1,03; 1,44)	0,0223	3,39 (0,49; 6,29)	0,0221	29,52 NNT (15,90; 205,66) NNT

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
2 lata	1279/1574 (81,3%)	1163/1581 (73,6%)	1,56 (1,32; 1,84)	<0,0001	7,70 (4,79; 10,60)	<0,0001	12,99 (9,43; 20,87)
3 lata	1270/1574 (80,7%)	1119/1581 (70,8%)	1,72 (1,46; 2,04)	<0,0001	9,91 (6,94; 12,88)	<0,0001	10,09 (7,76; 14,42)
4 lata	1262/1574 (80,2%)	1097/1581 (69,4%)	1,78 (1,52; 2,10)	<0,0001	10,79 (7,78; 13,80)	<0,0001	9,27 (7,25; 12,85)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

* Wartość wyliczona z wartości procentowej podanej w publikacji Barkin 2009; w bazie clinicaltrials.gov przytoczono błędną wartość 150 pacjentów.

Również w przypadku porównania z monoterapią dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 126.

Tab. 126. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 11 (LOCF) „Ogólnie, jak bardzo jesteś zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	1250*/1574 (79,4%)	1159/1592 (72,8%)	1,44 (1,22; 1,70)	<0,0001	6,61 (3,65; 9,58)	<0,0001	15,12 (10,44; 27,38)
2 lata	1279/1574 (81,3%)	1188/1592 (74,6%)	1,47 (1,24; 1,75)	<0,0001	6,63 (3,76; 9,51)	<0,0001	15,07 (10,51; 26,62)
3 lata	1270/1574 (80,7%)	1188/1592 (74,6%)	1,42 (1,20; 1,68)	<0,0001	6,06 (3,17; 8,96)	<0,0001	16,49 (11,16; 31,55)
4 lata	1262/1574 (80,2%)	1182/1592 (74,2%)	1,40 (1,19; 1,66)	0,0001	5,93 (3,02; 8,85)	0,0001	16,86 (11,30; 33,14)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

* Wartość wyliczona z wartości procentowej podanej w publikacji Barkin 2009; w bazie clinicaltrials.gov przytoczono błędną wartość 150 pacjentów.

4.2.1.12.2 Neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 11 kwestionariusza PPSM, tj. „Ogólnie, jak bardzo jesteś zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?" udzielili odpowiedzi wskazującej na stosunek neutralny lub jakikolwiek brak satysfakcji odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów

wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 127.

Tab. 127. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 11 (LOCF) „Ogólnie, jak bardzo jesteś zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	324/1574 (20,6%)	379/1581 (24,0%)	0,82 (0,69; 0,97)	0,0223	-3,39 (-6,29; -0,49)	0,0221	29,52 (15,90; 205,66)
2 lata	295/1574 (18,7%)	418/1581 (26,4%)	0,64 (0,54; 0,76)	<0,0001	-7,70 (-10,60; -4,79)	<0,0001	12,99 (9,43; 20,87)
3 lata	304/1574 (19,3%)	462/1581 (29,2%)	0,58 (0,49; 0,68)	<0,0001	-9,91 (-12,88; -6,94)	<0,0001	10,09 (7,76; 14,42)
4 lata	312/1574 (19,8%)	484/1581 (30,6%)	0,56 (0,48; 0,66)	<0,0001	-10,79 (-13,80; -7,78)	<0,0001	9,27 (7,25; 12,85)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

Również w przypadku porównania z monoterapią dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 128.

Tab. 128. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 11 (LOCF) „Ogólnie, jak bardzo jesteś zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	324/1574 (20,6%)	433/1592 (27,2%)	0,69 (0,59; 0,82)	<0,0001	-6,61 (-9,58; -3,65)	<0,0001	15,12 (10,44; 27,38)
2 lata	295/1574 (18,7%)	404/1592 (25,4%)	0,68 (0,57; 0,80)	<0,0001	-6,63 (-9,51; -3,76)	<0,0001	15,07 (10,51; 26,62)
3 lata	304/1574 (19,3%)	404/1592 (25,4%)	0,70 (0,59; 0,83)	<0,0001	-6,06 (-8,96; -3,17)	<0,0001	16,49 (11,16; 31,55)
4 lata	312/1574 (19,8%)	410/1592 (25,8%)	0,71 (0,60; 0,84)	0,0001	-5,93 (-8,85; -3,02)	0,0001	16,86 (11,30; 33,14)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.13 Pytanie 12 (LOCF) „Czy poprosiłbyś swojego lekarza o lek, który otrzymałeś w tym badaniu?"

4.2.1.13.1 Tak

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 12 kwestionariusza PPSM, tj. „Czy poprosiłbyś swojego lekarza o lek, który otrzymałeś w tym badaniu?" udzielili odpowiedzi twierdzącej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W 1. roku analizy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 129.

Tab. 129. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 12 (LOCF) „Czy poprosiłbyś swojego lekarza o lek, który otrzymałeś w tym badaniu?" - tak - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	972/1574 (61,8%)	970/1581 (61,4%)	1,02 (0,88; 1,17)	0,8174	0,40 (-3,00; 3,79)	0,8174	-
2 lata	1027/1574 (65,2%)	952/1581 (60,2%)	1,24 (1,07; 1,43)	0,0035	5,03 (1,66; 8,40)	0,0034	19,87 (11,90; 60,13)
3 lata	1031/1574 (65,5%)	915/1581 (57,9%)	1,38 (1,20; 1,60)	<0,0001	7,63 (4,24; 11,01)	<0,0001	13,11 (9,08; 23,56)
4 lata	1003/1574 (63,7%)	874/1581 (55,3%)	1,42 (1,23; 1,64)	<0,0001	8,44 (5,03; 11,85)	<0,0001	11,85 (8,44; 19,89)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).
Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 130.

Tab. 130. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 12 (LOCF) „Czy poprosiłbyś swojego lekarza o lek, który otrzymałeś w tym badaniu?" - tak - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	972/1574 (61,8%)	920/1592 (57,8%)	1,18 (1,02; 1,36)	0,0230	3,96 (0,55; 7,38)	0,0228	25,22 (13,55; 181,41)
2 lata	1027/1574 (65,2%)	955/1592 (60,0%)	1,25 (1,08; 1,45)	0,0022	5,26 (1,89; 8,63)	0,0022	19,01 (11,59; 52,77)

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
3 lata	1031/1574 (65,5%)	956/1592 (60,1%)	1,26 (1,09; 1,46)	0,0015	5,45 (2,09; 8,81)	0,0015	18,34 (11,35; 47,86)
4 lata	1003/1574 (63,7%)	918/1592 (57,7%)	1,29 (1,12; 1,49)	0,0005	6,06 (2,66; 9,46)	0,0005	16,50 (10,58; 37,54)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.1.13.2 Nie/nie jestem pewien

W zakresie odsetka pacjentów, którzy na pytanie 12 kwestionariusza PPSM, tj. „Czy poprosiłbyś swojego lekarza o lek, który otrzymałeś w tym badaniu?" udzielili odpowiedzi przeczącej lub „nie wiem" odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do tamsulosyny w 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W 1. roku analizy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 131.

Tab. 131. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 12 (LOCF) „Czy poprosiłbyś swojego lekarza o lek, który otrzymałeś w tym badaniu?" - nie/nie jestem pewien - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	TAM n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	602/1574 (38,2%)	611/1581 (38,6%)	0,98 (0,85; 1,13)	0,8174	-0,40 (-3,79; 3,00)	0,8174	-
2 lata	547/1574 (34,8%)	629/1581 (39,8%)	0,81 (0,70; 0,93)	0,0035	-5,03 (-8,40; -1,66)	0,0034	19,87 (11,90; 60,13)
3 lata	543/1574 (34,5%)	666/1581 (42,1%)	0,72 (0,63; 0,84)	<0,0001	-7,63 (-11,01; -4,24)	<0,0001	13,11 (9,08; 23,56)
4 lata	571/1574 (36,3%)	707/1581 (44,7%)	0,70 (0,61; 0,81)	<0,0001	-8,44 (-11,85; -5,03)	<0,0001	11,85 (8,44; 19,89)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

W przypadku porównania z dutasterydem odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 1., 2., 3. i 4. roku trwania badania. Istotna statystycznie różnica miała miejsce zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 132.

Tab. 132. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 12 (LOCF)

„Czy poprosiłbyś swojego lekarza o lek, który otrzymałeś w tym badaniu?" - nie/nie jestem pewien - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM n/N (%)	DUT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
1 rok	602/1574 (38,2%)	671/1592 (42,1%)	0,85 (0,74; 0,98)	0,0252	-3,90 (-7,31; -0,49)	0,0250	25,63 (13,67; 204,60)
2 lata	547/1574 (34,8%)	636/1592 (39,9%)	0,80 (0,69; 0,92)	0,0025	-5,20 (-8,56; -1,83)	0,0025	19,24 (11,68; 54,57)
3 lata	543/1574 (34,5%)	636/1592 (39,9%)	0,79 (0,69; 0,91)	0,0015	-5,45 (-8,81; -2,09)	0,0015	18,34 (11,35; 47,86)
4 lata	571/1574 (36,3%)	674/1592 (42,3%)	0,78 (0,67; 0,89)	0,0005	-6,06 (-9,46; -2,66)	0,0005	16,50 (10,58; 37,54)

DUT - dutasteryd; TAM - tamsulosyna; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Dane w oparciu o publikację Barkin 2009 (wartości procentowe dla 12. i 24. miesiąca) oraz dane zawarte w bazie clinicaltrials.gov (NCT00090103).

4.2.2 Wyniki uzyskane w kwestionariuszu BPH impact index (BII)azja

4.2.2.1 Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 1 kwestionariusza BII (dyskomfort fizyczny)

W zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 1. kwestionariusza BII (dyskomfort fizyczny) odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii skojarzonej w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną zarówno w 2., jak i w 4. roku analizy. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 133.

Tab. 133. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 1. kwestionariusza BII (dyskomfort fizyczny) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata*	1573	-0,50	b.d.	1580	-0,40	b.d.	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,0100
4 lata**	1610	-0,52	b.d.	1611	-0,31	b.d.	-0,21 (-0,33; -0,09)	0,0010

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.

*Dane z publikacji Barkin 2009

**Dane z publikacji Montorsi 2010

W przypadku porównania z dutasterydem również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 2. i 4. roku trwania badania. Wyniki przedstawiono w Tab. 134.

Tab. 134. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 1. kwestionariusza BII (dyskomfort fizyczny) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata*	1573	-0,50	b.d.	1591	-0,40	b.d.	-0,10 (-0,16; -0,04)	0,0010
4 lata**	1610	-0,52	b.d.	1623	-0,42	b.d.	-0,10 (-0,17; -0,03)	0,0080

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.

*Dane z publikacji Barkin 2009

**Dane z publikacji Montorsi 2010

4.2.2.2 Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 2 kwestionariusza BII (obawy)

W zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 2 kwestionariusza BII (obawy) odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii skojarzonej w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną zarówno w 2., jak i w 4. roku analizy. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 135.

Tab. 135. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 2 kwestionariusza BII (obawy) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata*	1573	-0,60	b.d.	1580	-0,40	b.d.	-0,20 (-0,35; -0,05)	0,0100
4 lata**	1610	-0,58	b.d.	1611	-0,33	b.d.	-0,25 (-0,40; -0,10)	0,0010

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.

*Dane z publikacji Barkin 2009

**Dane z publikacji Montorsi 2010

W przypadku porównania z dutasterydem również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 2. i 4. roku trwania badania. Wyniki przedstawiono w Tab. 136.

Tab. 136. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 2 kwestionariusza BII (obawy) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata*	1573	-0,60	b.d.	1591	-0,50	b.d.	-0,10 (-0,16; -0,04)	0,0010
4 lata**	1610	-0,58	b.d.	1623	-0,50	b.d.	-0,08 (-0,14; -0,02)	0,0080

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.

*Dane z publikacji Barkin 2009

**Dane z publikacji Montorsi 2010

4.2.2.3 Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 3 kwestionariusza BII (poziom kłopotu)

W zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 3. kwestionariusza BII (poziom kłopotu) odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii skojarzonej w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną zarówno w 2., jak i w 4. roku analizy. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 137.

Tab. 137. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 3. kwestionariusza BII (poziom kłopotu) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata*	1573	-0,60	b.d.	1580	-0,50	b.d.	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,0100
4 lata**	1610	-0,66	b.d.	1611	-0,41	b.d.	-0,25 (-0,40; -0,10)	0,0010

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.

*Dane z publikacji Barkin 2009

**Dane z publikacji Montorsi 2010

W przypadku porównania z dutasterydem również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 2. i 4. roku trwania badania. Wyniki przedstawiono w Tab. 138.

Tab. 138. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 3. kwestionariusza BII (poziom kłopotu) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata*	1573	-0,60	b.d.	1591	-0,50	b.d.	-0,10 (-0,16; -0,04)	0,0010
4 lata**	1610	-0,66	b.d.	1623	-0,59	b.d.	-0,07 (-0,12; -0,02)	0,0080

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.

*Dane z publikacji Barkin 2009

**Dane z publikacji Montorsi 2010

4.2.2.4 Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 4 kwestionariusza BII (wpływ na codzienne aktywności)

W zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 4. kwestionariusza BII (wpływ na codzienne aktywności) odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii skojarzonej w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną zarówno w 2., jak i w 4. roku analizy. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 139.

Tab. 139. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 4. kwestionariusza BII (wpływ na codzienne aktywności) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata*	1573	-0,40	b.d.	1580	-0,30	b.d.	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,0100
4 lata*	1610	-0,41	b.d.	1611	-0,19	b.d.	-0,22 (-0,35; -0,09)	0,0010

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.

*Dane z publikacji Barkin 2009

**Dane z publikacji Montorsi 2010

W przypadku porównania z dutasterydem również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w 2. i 4. roku trwania badania. Wyniki przedstawiono w Tab. 140.

Tab. 140. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 4. kwestionariusza BII (wpływ na codzienne aktywności) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
2 lata*	1573	-0,40	b.d.	1591	-0,30	b.d.	-0,10 (-0,16; -0,04)	0,0010
4 lata**	1610	-0,41	b.d.	1623	-0,34	b.d.	-0,07 (-0,12; -0,02)	0,0080

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; b.d. - brak danych.

*Dane z publikacji Barkin 2009

**Dane z publikacji Montorsi 2010

4.2.2.5 Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całościowej oceny w kwestionariuszu BII

W zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w BPH Impact Index (BII), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 141.

Tab. 141. Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w BPH Impact Index (BII) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna.

Moment oceny	DUT + TAM			TAM			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
1 rok	1574	-1,90	2,38	1582	-1,60	2,39	-0,30 (-0,47; -0,13)	0,0004
2 lata	1574	-2,10	2,78	1582	-1,50	2,78	-0,60 (-0,79; -0,41)	<0,0001
3 lata	1574	-2,20	2,78	1582	-1,30	2,78	-0,90 (-1,09; -0,71)	<0,0001
4 lata	1574	-2,20	2,78	1582	-1,20	2,78	-1,00 (-1,19; -0,81)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

Dane dla 2. i 4. roku z publikacji Barkin 2009, pozostałe dane z bazy clinicaltrials.gov.

Podobnie w przypadku monoterapii dutasterydem, w zakresie analizowanego punktu końcowego odnotowano istotną statystycznie zmianę na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w odniesieniu do monoterapii dutasterydem w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy. Wyniki przedstawiono w Tab. 142.

Tab. 142. Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w BPH Impact Index (BII) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd.

Moment oceny	DUT + TAM			DUT			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
1 rok	1574	-1,90	2,38	1593	-1,50	2,39	-0,40 (-0,57; -0,23)	<0,0001
2 lata	1574	-2,10	2,78	1593	-1,70	2,79	-0,40 (-0,59; -0,21)	0,0001
3 lata	1574	-2,20	2,78	1593	-1,80	2,79	-0,40 (-0,59; -0,21)	0,0001
4 lata	1574	-2,20	2,78	1593	-1,80	2,79	-0,40 (-0,59; -0,21)	0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.
Dane dla 2. i 4. roku z publikacji Barkin 2009, pozostałe dane z bazy clinicaltrials.gov.

4.3 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia terapią skojarzoną zawierającą dutasteryd i tamsulosynę i monoterapii dutasterydem oraz monoterapii tamsulosyną. Dane pochodzą z publikacji Roehrborn 2008 (24. miesiąc analizy) i Roehrborn 2010 (48. miesiąc analizy) i są spójne z danymi przedstawionymi w bazie clinicaltrials.gov.

Występowanie zdarzeń niepożądanych było zbliżone w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupami monoterapii, zarówno po 24 miesiącach jak i po 48 miesiącach leczenia, niemniej jakiekolwiek zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem występowały istotnie częściej w grupie leczonej terapią skojarzoną w porównaniu do monoterapii dutasterydem lub tamsulozyną zarówno po 24 miesiącach jak i 48 miesiącach leczenia ($p < 0,0001$). Po 24 miesiącach w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną istotnie większe było występowanie takich zdarzeń niepożądanych jak ejakulacja wsteczna, brak ejakulacji czy też spadek objętości nasienia ($p < 0,0001$). Podobne statystki otrzymano po 48 miesiącach leczenia, przy czym iloraz szans dla spadku objętości nasienia był znacznie niższy w porównaniu do 24 miesięcy dla porównania „DUT + TAM vs DUT" (OR: 2,04 (1,11; 3,73) vs 5,94 (2,29; 15,37)).

Odsetki wycofania udziału z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem były podobne we wszystkich grupach terapeutycznych (6% w grupie leczenia skojarzonego i 4% zarówno w grupie dutasterydu, jak i tamsulosyny; dane dla 48. miesiąca badania). Nie było doniesień o „zespole wiotkiej tęczówki" lub złośliwych guzach piersi w żadnej z leczonych grup. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych w poszczególnych grupach terapeutycznych, chociaż częstość występowania złożonego terminu niewydolności serca była wyższa w przypadku terapii skojarzonej (14 z 1610; 0,9%) i tamsulosyny w monoterapii (10 z 1611; 0,6%) niż w grupie dutasterydu (4 z 1623; 0,2%). Częstość występowania niewydolności serca (<1%) we wszystkich trzech ramionach leczenia CombAT jest niższa niż częstość zdarzeń w ramieniu

placebo w 2. roku kluczowych badań III fazy dotyczących łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (1,3%) (stosowanie α-adrenolityków nie było dozwolone w tych badaniach). Rak prostaty został zgłoszony jako zdarzenie niepożądane u 142 mężczyzn: 37 (2,3%) w grupie leczonej skojarzeniem dwóch leków, 42 (2,6%) w grupie dutasterydu i 63 (3,9%) w grupie tamsulosyny.

Wyniki przedstawiono w

Tab. 143 (24 tyg.) i Tab. 144. (48 tyg.).

Tab. 143. Bezpieczeństwo terapii w 24 tygodniu - dane z bazy clinicaltrials.gov.

Punkt końcowy	24 miesiące			DUT + TAM vs DUT					DUT + TAM vs TAM				
	DUT + TAM [n/N (%)]	DUT [n/N (%)]	TAM [n/N (%)]	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
Jakiekolwiek AE	1047/1610 (65%)	1039/1623 (64%)	1015/1611 (63%)	1,05 (0,91; 1,21)	0,5469	1,01 (-2,28; 4,31)	0,5469	-	1,09 (0,95; 1,26)	0,2309	2,03 (-1,29; 5,34)	0,2307	-
Jakiekolwiek poważne AE	193/1610 (12%)	195/1623 (12%)	209/1611 (13%)	1,00 (0,81; 1,23)	0,9810	-0,03 (-2,27; 2,21)	0,9810	-	0,91 (0,74; 1,13)	0,3975	-0,99 (-3,27; 1,30)	0,3973	-
Jakiekolwiek AE związane z badanym lekiem	386/1610 (24%)	292/1623 (18%)	258/1611 (16%)	1,44 (1,21; 1,71)	<0,0001	5,98 (3,18; 8,78)	<0,0001	16,71 (11,38; 31,41)	1,65 (1,39; 1,97)	<0,0001	7,96 (5,21; 10,71)	<0,0001	12,56 (9,34; 19,19)
Jakiekolwiek poważne AE związane z badanym lekiem	<16/1610 (<1%)	<16/1623 (<1%)	<16/1611 (<1%)	1,01 (0,50; 2,02)	0,9818	0,01 (-0,67; 0,69)	0,9818	-	1,00 (0,50; 2,01)	0,9986	0,00 (-0,68; 0,69)	0,9986	-
Jakiekolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia	161/1610 (10%)	130/1623 (8%)	145/1611 (9%)	1,28 (1,00; 1,63)	0,0485	1,99 (0,02; 3,96)	0,0480	50,25 (25,23; 5732,23)	1,12 (0,89; 1,42)	0,3337	1,00 (-1,03; 3,02)	0,3334	-
Jakiekolwiek AE związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia	81/1610 (5%)	49/1623 (3%)	48/1611 (3%)	1,70 (1,19; 2,44)	0,0040	2,01 (0,66; 3,37)	0,0036	49,70 (29,71; 151,97)	1,73 (1,20; 2,48)	0,0033	2,05 (0,70; 3,40)	0,0029	48,74 (29,38; 143,06)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥1% pacjentów w jakiejkolwiek grupie:													

Punkt końcowy	24 miesiące			DUT + TAM vs DUT					DUT + TAM vs TAM				
	DUT + TAM [n/N (%)]	DUT [n/N (%)]	TAM [n/N (%)]	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
Dysfunkcja erekcji	119/1610 (7%)	97/1623 (6%)	61/1611 (4%)	1,26 (0,95; 1,66)	0,1079	1,41 (-0,31; 3,14)	0,1072	-	2,03 (1,48; 2,78)	<0,0001	3,60 (2,02; 5,19)	<0,0001	27,74 (19,28; 49,43)
Ejakulacja wsteczna	68/1610 (4%)	10/1623 (1%)	18/1611 (1%)	7,11 (3,65; 13,87)	<0,0001	3,61 (2,55; 4,66)	<0,0001	27,72 (21,45; 39,16)	3,90 (2,31; 6,59)	<0,0001	3,11 (2,00; 4,21)	<0,0001	32,19 (23,73; 50,05)
Spadek libido	55/1610 (3%)	45/1623 (3%)	27/1611 (2%)	1,24 (0,83; 1,85)	0,2915	0,64 (-0,55; 1,84)	0,2908	-	2,08 (1,30; 3,31)	0,0021	1,74 (0,65; 2,83)	0,0017	57,47 (35,38; 152,96)
Brak ejakulacji	39/1610 (2%)	8/1623 (1%)	13/1611 (1%)	5,01 (2,33; 10,76)	<0,0001	1,93 (1,10; 2,75)	<0,0001	51,83 (36,31; 90,52)	3,05 (1,62; 5,74)	0,0005	1,62 (0,75; 2,48)	0,0003	61,90 (40,25; 133,94)
Spadek objętości nasienia	29/1610 (2%)	5/1623 (<1%)	13/1611 (1%)	5,94 (2,29; 15,37)	0,0002	1,49 (0,79; 2,20)	<0,0001	66,97 (45,53; 126,62)	2,25 (1,17; 4,35)	0,0154	0,99 (0,21; 1,78)	0,0128	100,57 (56,27; 473,05)
Brak libido	27/1610 (2%)	21/1623 (1%)	14/1611 (1%)	1,30 (0,73; 2,31)	0,3691	0,38 (-0,45; 1,22)	0,3680	-	1,95 (1,02; 3,72)	0,0445	0,81 (0,03; 1,58)	0,0407	123,76 (63,22; 2930,19)
Zawroty głowy	26/1610 (2%)	11/1623 (1%)	27/1611 (2%)	2,41 (1,18; 4,88)	0,0152	0,94 (0,20; 1,67)	0,0123	106,71 (59,85; 491,73)	0,96 (0,56; 1,66)	0,8916	-0,06 (-0,94; 0,82)	0,8916	-
Powiększenie piersi	23/1610 (1%)	29/1623 (2%)	13/1611 (1%)	0,80 (0,46; 1,38)	0,4191	-0,36 (-1,23; 0,51)	0,4179	-	1,78 (0,90; 3,53)	0,0978	0,62 (-0,10; 1,35)	0,0932	-
Ból sutka	19/1610 (1%)	10/1623 (1%)	5/1611 (<1%)	1,93 (0,89; 4,16)	0,0947	0,56 (-0,09; 1,21)	0,0893	-	3,84 (1,43; 10,30)	0,0076	0,87 (0,28; 1,46)	0,0041	114,97 (68,35; 361,76)
Tkliwość piersi	16/1610 (1%)	16/1623 (1%)	5/1611 (<1%)	1,01 (0,50; 2,02)	0,9818	0,01 (-0,67; 0,69)	0,9818	-	3,22 (1,18; 8,82)	0,0226	0,68 (0,13; 1,24)	0,0159	146,32 (80,72; 781,56)

AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*)

Tab. 144. Bezpieczeństwo terapii w 48 tygodniu - dane z bazy clinicaltrials.gov.

Punkt końcowy	48 miesięcy			DUT + TAM vs DUT					DUT + TAM vs TAM				
	DUT + TAM [n/N (%)]	DUT [n/N (%)]	TAM [n/N (%)]	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
Jakiekolwiek AE	1175/1610 (73%)	1185/1623 (73%)	1160/1611 (72%)	1,00 (0,85; 1,17)	0,9839	-0,03 (-3,09; 3,03)	0,9839	-	1,05 (0,90; 1,23)	0,5350	0,98 (-2,11; 4,06)	0,5349	-
Jakiekolwiek poważne AE	306/1610 (19%)	341/1623 (21%)	354/1611 (22%)	0,88 (0,74; 1,05)	0,1545	-2,00 (-4,76; 0,75)	0,1542	-	0,83 (0,70; 0,99)	0,0371	-2,97 (-5,75; -0,18)	0,0368	33,70 (17,38; 550,20)
Jakiekolwiek AE związane z badanym lekiem	451/1610 (28%)	341/1623 (21%)	306/1611 (19%)	1,46 (1,24; 1,72)	<0,0001	7,00 (4,05; 9,96)	<0,0001	14,28 (10,04; 24,72)	1,66 (1,41; 1,96)	<0,0001	9,02 (6,11; 11,93)	<0,0001	11,09 (8,38; 16,38)
Jakiekolwiek poważne AE związane z badanym lekiem	<16/1610 (<1%)	<16/1623 (<1%)	<16/1611 (<1%)	1,01 (0,50; 2,02)	0,9818	0,01 (-0,67; 0,69)	0,9818	-	1,00 (0,50; 2,01)	0,9986	0,00 (-0,68; 0,69)	0,9986	-
Jakiekolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia	209/1610 (13%)	195/1623 (12%)	226/1611 (14%)	1,09 (0,89; 1,35)	0,4061	0,97 (-1,31; 3,25)	0,4060	-	0,91 (0,75; 1,12)	0,3847	-1,05 (-3,41; 1,31)	0,3845	-
Jakiekolwiek AE związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia	97/1610 (6%)	65/1623 (4%)	64/1611 (4%)	1,54 (1,11; 2,12)	0,0089	2,02 (0,52; 3,52)	0,0085	49,51 (28,38; 193,70)	1,55 (1,12; 2,14)	0,0080	2,05 (0,55; 3,56)	0,0075	48,73 (28,12; 182,28)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥1% pacjentów w jakiejkolwiek grupie:													
Dysfunkcja erekcji	145/1610 (9%)	114/1623 (7%)	81/1611 (5%)	1,31 (1,01; 1,69)	0,0384	1,98 (0,11; 3,85)	0,0379	50,45 (25,95; 900,66)	1,87 (1,41; 2,48)	<0,0001	3,98 (2,22; 5,74)	<0,0001	25,14 (17,43; 45,06)

Ejakulacja wsteczna	64/1610 (4%)	<16/1623 (<1%)	16/1611 (1%)	4,16 (2,39; 7,22)	<0,0001	2,99 (1,92; 4,06)	<0,0001	33,45 (24,64; 52,06)	4,13 (2,38; 7,17)	<0,0001	2,98 (1,91; 4,05)	<0,0001	33,53 (24,68; 52,31)
Spadek libido	64/1610 (4%)	49/1623 (3%)	32/1611 (2%)	1,33 (0,91; 1,94)	0,1401	0,96 (-0,31; 2,22)	0,1390	-	2,04 (1,33; 3,14)	0,0011	1,99 (0,82; 3,16)	0,0009	50,28 (31,63; 122,52)
Brak ejakulacji	48/1610 (3%)	<16/1623 (<1%)	<16/1611 (<1%)	3,09 (1,75; 5,46)	0,0001	2,00 (1,04; 2,96)	<0,0001	50,11 (33,84; 96,55)	3,06 (1,73; 5,42)	0,0001	1,99 (1,03; 2,95)	0,0001	50,30 (33,90; 97,41)
Spadek objętości nasienia	32/1610 (2%)	<16/1623 (<1%)	<16/1611 (<1%)	2,04 (1,11; 3,73)	0,0210	1,00 (0,17; 1,84)	0,0186	99,83 (54,47; 596,80)	2,02 (1,10; 3,70)	0,0224	0,99 (0,16; 1,83)	0,0198	100,56 (54,63; 632,27)
Brak libido	32/1610 (2%)	16/1623 (1%)	16/1611 (1%)	2,04 (1,11; 3,73)	0,0210	1,00 (0,17; 1,84)	0,0186	99,83 (54,47; 596,80)	2,02 (1,10; 3,70)	0,0224	0,99 (0,16; 1,83)	0,0198	100,56 (54,63; 632,27)
Zawroty głowy	32/1610 (2%)	<16/1623 (<1%)	32/1611 (2%)	2,04 (1,11; 3,73)	0,0210	1,00 (0,17; 1,84)	0,0186	99,83 (54,47; 596,80)	1,00 (0,61; 1,64)	0,9980	0,00 (-0,96; 0,97)	0,9980	-
Powiększenie piersi	32/1610 (2%)	32/1623 (2%)	<16/1611 (<1%)	1,01 (0,61; 1,65)	0,9741	0,02 (-0,94; 0,98)	0,9741	-	2,02 (1,10; 3,70)	0,0224	0,99 (0,16; 1,83)	0,0198	100,56 NNT (54,63; 632,27) NNT
Ból sutka	16/1610 (1%)	<16/1623 (<1%)	<16/1611 (<1%)	1,01 (0,50; 2,02)	0,9818	0,01 (-0,67; 0,69)	0,9818	-	1,00 (0,50; 2,01)	0,9986	0,00 (-0,68; 0,69)	0,9986	-
Tkliwość piersi	16/1610 (1%)	16/1623 (1%)	<16/1611 (<1%)	1,01 (0,50; 2,02)	0,9818	0,01 (-0,67; 0,69)	0,9818	-	1,00 (0,50; 2,01)	0,9986	0,00 (-0,68; 0,69)	0,9986	-

AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*)

5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa

5.1.1 Publikacje z zakresu poszerzonej skuteczności i bezpieczeństwa

5.1.1.1 CONDUCT

Interwencję w badaniu CONDUCT stanowi jednotabletkowe skojarzenie tamsulosyny i dutasterydu, a więc produkt stanowiący przedmiot niniejszej analizy, jednak badanie odrzucono w ramach zasadniczej części przeglądu ze względu na niewłaściwy komparator, którym jest obserwacja z możliwością rozpoczęcia terapii tamsulosyną w razie progresji choroby (w praktyce ok. 60% pacjentów rozpoczęło stosowanie tamsulosyny w grupie kontrolnej). Mimo iż badania nie da się wykorzystać w celach porównawczych, zdecydowano się przedstawić najważniejsze wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z ramienia interwencji w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Badanie FDC114615 (CONDUCT) jest dwuletnim, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem mającym na celu ocenę skuteczności produktu dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną w porównaniu z baczną obserwacją z możliwością wdrożenia terapii tamsulosyną, u mężczyzn nieleczonych wcześniej z objawowym łagodnym przerostem gruczołu krokowego (BPH).

Po wyrażeniu zgody każdy pacjent został poddany procedurom przesiewowym, aby upewnić się, że objętość prostaty i pozostałość po mikcji mieszczą się w dopuszczalnym zakresie. Jeśli wszystkie kryteria kwalifikacyjne zostały spełnione, uczestnicy zostali przydzieleni losowo (1:1) do grupy otrzymującej dutasteryd i tamsulosynę w postaci jednej tabletki lub do grupy bacznej obserwacji z możliwością wdrożenia terapii tamsulosyną, jeśli zajdzie taka kliniczna potrzeba. Potrzeba zachodziła wówczas, gdy nie została odnotowana żadna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej pod względem oceny za pomocą kwestionariusza International Prostate Symptom Score (IPSS).

Do badania zrandomizowano 742 pacjentów, z czego 369 do grupy interwencji.

Najważniejsze wyniki z zakresu skuteczności terapii w grupie jednotabletkowej terapii skojarzonej przedstawiono w Tab. 145 (zmienne ciągłe) i Tab. 146 (zmienne binarne).

Tab. 145. Skuteczność terapii w badaniu CONDUCT - zmienne ciągłe.

CONDUCT - zmienne ciągłe	Moment oceny	N	Średnia (SE)
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS)	1. miesiąc	359	-3.2 (0.21)
	3. miesiąc	359	-4.5 (0.22)
	6. miesiąc	359	-4.6 (0.23)
	9. miesiąc	359	-5.1 (0.22)
	12. miesiąc	359	-5.2 (0.23)
	15. miesiąc	359	-5.2 (0.25)
	18. miesiąc	359	-5.1 (0.25)

	21. miesiąc	359	-5.5 (0.25)
	24. miesiąc	359	-5.4 (0.25)
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w kwestionariuszu BII (BPH Impact Index)	1. miesiąc	359	-1.3 (0.11)
	3. miesiąc	359	-1.8 (0.11)
	6. miesiąc	359	-1.9 (0.11)
	9. miesiąc	359	-2.1 (0.11)
	12. miesiąc	359	-2.1 (0.12)
	15. miesiąc	359	-2.2 (0.12)
	18. miesiąc	359	-2.2 (0.12)
	21. miesiąc	359	-2.4 (0.12)
	24. miesiąc	359	-2.4 (0.12)
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem oceny BHS (BPH Health Status)	1. miesiąc	359	-0.8 (0.06)
	3. miesiąc	359	-1.1 (0.06)
	6. miesiąc	359	-1.2 (0.06)
	9. miesiąc	359	-1.3 (0.06)
	12. miesiąc	359	-1.3 (0.06)
	15. miesiąc	359	-1.4 (0.06)
	18. miesiąc	359	-1.4 (0.06)
	21. miesiąc	359	-1.5 (0.06)
	24. miesiąc	359	-1.5 (0.06)

Tab. 146. Skuteczność terapii w badaniu CONDUCT - zmienne binarne.

CONDUCT - zmienne binarne	Moment oceny	Poprawa	N	n
Liczba pacjentów z poprawą pod względem całkowitej międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS)	1. miesiąc	≥2 punkty	359	225
		≥3 punkty	359	182
		≥ 25%	359	161
	3. miesiąc	≥2 punkty	359	277
		≥3 punkty	359	233
		≥ 25%	359	218
	6. miesiąc	≥2 punkty	359	277
		≥3 punkty	359	245
		≥ 25%	359	229
	9. miesiąc	≥2 punkty	359	286
		≥3 punkty	359	257
		≥ 25%	359	247
	12. miesiąc	≥2 punkty	359	291
		≥3 punkty	359	261
		≥ 25%	359	249
	15. miesiąc	≥2 punkty	359	289
		≥3 punkty	359	259
		≥ 25%	359	245
	18. miesiąc	≥2 punkty	359	288
		≥3 punkty	359	262
		≥ 25%	359	245
	21. miesiąc	≥2 punkty	359	292
		≥3 punkty	359	267
		≥ 25%	359	253
	24. miesiąc	≥2 punkty	359	295

		≥3 punkty	359	277
		≥ 25%	359	261
Liczba zdarzeń progresji klinicznej	1. rok	n.d.	369	48
	2. rok	n.d.	369	17

Zmiana w IPSS po 24 miesiącach była istotnie większa w przypadku terapii skojarzonej niż w przypadku grupy obserwacji (-5,4 vs -3,6 punktów, p<0,001). W przypadku terapii skojarzonej ryzyko progresji BPH zmniejszyło się o 43,1% (p<0,001); 29% i 18% mężczyzn w grupach obserwacji i terapii skojarzonej miało odpowiednio progresję kliniczną, obejmującą progresję objawową u większości pacjentów. Poprawę jakości życia (wskaźnik wpływu BPH i pytanie 8 kwestionariusza IPSS) zaobserwowano w obu grupach, ale była ona istotnie większa w przypadku terapii skojarzonej (p<0,001). Terapię skojarzoną w postaci jednej tabletki cechowała skuteczność pod względem zmiennych z zakresu poprawy objawów, braku progresji oraz jakości życia.

W poniższej tabeli (Tab. 147) przedstawiono dane z zakresu bezpieczeństwa i tolerancji uzyskane w badaniu CONDUCT w ramieniu jednotabletkowej terapii skojarzonej.

Tab. 147. Bezpieczeństwo i tolerancja w badaniu CONDUCT.

CONDUCT - bezpieczeństwo i tolerancja terapii		**N**	**n**
Jakiekolwiek zdarzenie niepożądane		369	190
Jakiekolwiek poważne zdarzenie niepożądane		369	38
Jakikolwiek zgon		369	0
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		369	27
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		369	87
Dysfunkcja erekcji		369	31
Ejakulacja wsteczna		369	19
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Dysfunkcja erekcji	369	29
	Ejakulacja wsteczna	369	18
	Zawroty głowy	369	9
	Spadek libido	369	9
	Zaburzenia ejakulacji	369	6
	Utrata libido	369	6
	Zaburzenia równowagi	369	6
Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane			
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Niedokrwistość megaloblastyczna	369	1
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	369	4
	Niewydolność sercowa	369	1
	Ostry zawał mięśnia sercowego	369	1
	Zwężenie zastawki aortalnej	369	1
	Blok przedsionkowo-komorowy	369	1
	Kardiomiopatia	369	1
	Tachykardia	369	1
Zaburzenia endokrynologiczne	Wole	369	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Przepuklina pachwinowa	369	2
	Ból brzucha	369	1

	Przetoka odbytu	369	1
	Zapalenie żołądka	369	1
	Hemoroidy	369	1
	Niedrożność	369	1
	Zapalenie trzustki	369	1
	Martwicze zapalenie trzustki	369	1
Zaburzenia ogólne	Ból w klatce piersiowej	369	1
Infekcje i infestacje	Infekcja dróg oddechowych	369	1
	Zapalenie tkanki łącznej	369	2
	Róża	369	1
	Torbiel włosowata	369	1
	Infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby dróg oddechowych	369	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Złamanie kostki	369	1
	Złamanie biodra	369	1
	Kontuzja	369	1
	Krwawienie po zabiegu	369	1
	Rana	369	1
	Złamanie kończyny dolnej	369	1
	Pozabiegowa hematuria	369	1
	Uraz czaszkowo-mózgowy	369	1
Wyniki badań laboratoryjnych	Wzrost poziomu transaminaz	369	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie kości i stawów	369	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nowotwór pęcherza moczowego	369	1
	Rak wątrobowokomórkowy	369	1
	Tłuszczakomięsak śluzowaty	369	1
Zaburzenia układu nerwowego	Stan przedomdleniowy	369	2
	Omdlenie	369	1
	Przejściowy atak niedokrwienny	369	1
	Zawroty głowy	369	1
	Rwa kulszowa	369	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek	369	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zapalenie gruczołu krokowego	369	1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	369	1
	Zaburzenia płuc	369	1
	Niewydolność oddechowa	369	1
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	369	1

Profil bezpieczeństwa jednotabletkowej terapii skojarzonej był zgodny z ustalonymi profilami dutasterydu i tamsulosyny.

5.1.2 Bazy danych z zakresu farmakowigilancji

5.1.2.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 148.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu skojarzonego zawierającego skojarzenie dutaserydu i tamsulosyny przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 148. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.11.2021) [*adrreports.eu*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	20
Choroby serca	155
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	5
Choroby ucha i błędnika	32
Choroby endokrynologiczne	5
Choroby oka	97
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	312
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	443
Choroby wątroby i dróg żółciowych	14
Choroby układu odpornościowego	23
Infekcje i choroby pasożytnicze	90
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	199
Odchylenia w parametrach badań	179
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	48
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	90
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	88
Choroby układu nerwowego	335
Zaburzenia ciąży, połogu i okresu okołoporodowego	1
Kwestie związane z produktem	58
Choroby psychiczne	163
Choroby nerek i układu moczowego	271
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	373
Choroby układu rozrodczego i piersi	175
Choroby skóry i tkanki podskórnej	216

Zaburzenia społeczne	14
Procedury chirurgiczne i medyczne	77
Choroby naczyniowe	127
ŁĄCZNIE	1758

5.1.2.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Duodart® oraz Combodart® - oba produkty zawierają skojarzenie dutasterydu i tamsulosyny. W bazie wskazano, że dane sa podawane dla substancji czynnych, w związku z czym liczby dla obu leków spię pokrywały. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 149.).

Tab. 149. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.11.2021) [*vigiaccess.org*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	16
Choroby serca	165
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	4
Choroby ucha i błędnika	44
Choroby endokrynologiczne	5
Choroby oka	117
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	467
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	582
Choroby wątroby i dróg żółciowych	16
Choroby układu odpornościowego	29
Infekcje i choroby pasożytnicze	114
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	222
Odchylenia w parametrach badań	220
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	52
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	140
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	93
Choroby układu nerwowego	480
Kwestie związane z produktem	55
Choroby psychiczne	223
Choroby nerek i układu moczowego	262
Choroby układu rozrodczego i piersi	489

Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	208
Choroby skóry i tkanki podskórnej	322
Zaburzenia społeczne	11
Procedury chirurgiczne i medyczne	76
Choroby naczyniowe	172

6 Bioekwiwalencja

Przeszukiwanie literatury przeprowadzono pod kątem badań z zakresu bioekwiwalencji skojarzenia tych dwóch substancji w postaci jednej oraz dwóch oddzielnych tabletek. Zidentyfikowano badania Fossler 2014 oraz Burns 2017 których wyniki scharakteryzowano skrótowo poniżej. Analizując wyniki tych badań należy mieć na uwadze, iż dotyczy ono tamsulosyny w dawce 0,2 mg, a nie 0,4 mg, jak uwzględniono w niniejszym opracowaniu. Do badań o dawkowaniu tamsulosyny równym 0,4 mg odniesiono się w opracowaniu Villapalos-García 2021, jednak nie odniesiono się w nim bezpośrednio do bioekwiwalencji produktów. [Villapalos-García 2021]

W ramach opracowania Fossler 2014 przedstawiono wyniki trzech badań z zakresu farmakokinetyki i tolerancji, w których zastosowano kapsułki złożone (FDC) zawierające dutasteryd/tamsulosynę HCl (0,5 mg/0,2 mg). W badaniach tych porównano terapię skojarzoną z produktem leczniczym AvodartTM (dutasteryd 0,5 mg) i dwoma różnymi dostępnymi na rynku produktami zawierającymi 0,2 mg tamsulosyny HCl, HarnalTM kapsułki i Harnal-DTM tabletki, które są biorównoważne względem siebie. [Fossler 2014]

Wszystkie trzy badania były randomizowanymi badaniami z zastosowaniem pojedynczej dawki u zdrowych dorosłych mężczyzn. [Fossler 2014]

- Badanie 1 [N = 86 (NCT01254071)] było dwuokresowym badaniem skrzyżowanym dutasterydu/tamsulosyny HCl FDC w porównaniu ze stosowanymi jednocześnie tabletkami AvodartTM i Harnal-DTM. Zbadano farmakokinetykę dutasterydu i tamsulosyny.
- Badanie 2 [N = 27 (NCT01471678)] było czterookresowym badaniem skrzyżowanym pomiędzy preparatami dutasterydu/tamsulosyny HCl FDC a preparatami AvodartTM i HarnalTM kapsułki lub Harnal-DTM tabletki. Zbadano jedynie farmakokinetykę tamsulosyny.
- Badanie 3 [N = 40 (NCT01495026)] było dwuokresowym badaniem preparatu dutasterydu/tamsulosyny HCl FDC w porównaniu ze współpodawanymi tabletkami AvodartTM i Harnal-DTM. W tym badaniu badano jedynie farmakokinetykę tamsulosyny.

W badaniu 2 oceniano farmakokinetykę po posiłku. W badaniach 1 i 3 oceniano farmakokinetykę po posiłku i na czczo. [Fossler 2014]

Wszystkie preparaty dutasterydu/tamsulosyny HCl FDC i równoczesne leczenie były dobrze tolerowane. W badaniu 1 dutasteryd FDC był biorównoważny z preparatem AvodartTM podawanym w skojarzeniu z tamsulosyną w warunkach po posiłku i na czczo. W badaniu 1 tamsulosyna FDC miała wolniejsze uwalnianie niż tabletki Harnal-DTM podawane jednocześnie z dutasterydem (po posiłku i na czczo). W badaniu 2, tamsulosyna FDC zawierająca wagowo 15% peletek tamsulosyny powlekanych dojelitowo była biorównoważna z kapsułkami HarnalTM podawanymi jednocześnie z dutasterydem po posiłku. W badaniu 3 FDC zawierająca wagowo 15% powlekanych dojelitowych peletek tamsulosyny w połączeniu z niepowlekanymi peletkami tamsulosyny (powlekane: niepowlekane = 10:90) była

biorównoważna tabletkom Harnal-DTM podawanym jednocześnie z dutasterydem na czczo, ale nie po posiłku. [Fossler 2014]

Podsumowując, preparaty FDC były dobrze tolerowane, a niektóre preparaty FDC były porównywalne z równoczesnym podawaniem dostępnych w na rynku produktów dutasterydu i tamsulosyny. [Fossler 2014]

Zidentyfikowano także opracowanie Burns 2017 opisujące dwa badania (NCT02184585 oraz NCT02509104) skupiające się na FCD tamsulozyny w dawce 0,2 mg (Harnal D®) i dutasterydu w dawce 0,5 mg (Avodart®). Biodostępność badano na czczo i po posiłku. Oba badania były otwarte i randomizowane, przeprowadzone z użyciem pojedynczej dawki na zdrowych dorosłych mężczyznach w wieku 18-65 lat.

- Badanie 1 [N = 84; NCT01284585] było trzyokresowym badaniem skrzyżowanym, w którym oceniano względną biodostępność dwóch preparatów - FDC1 i FDC2 w porównaniu z produktami referencyjnymi (jednoczesne podawanie 1 tabletki 0,5 mg dutasterydu i 1 tabletki 0,2 mg chlorowodorku tamsulozyny);
- Badanie 2 [N = 56; NCT02509104] było dwuokresowym badaniem skrzyżowanym, w którym oceniano względną biodostępność trzeciego preparatu - FDC3 w porównaniu z tymi samymi produktami referencyjnymi co w badaniu 1.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia dutasterydu od czasu 0 do t (AUC(0-t)) i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz AUC(0-∞), AUC(0-t) i C_{max} dla tamsulosyny.

Preparaty uznawano za biorównoważne, jeśli 90% przedział ufności dla stosunków średnich geometrycznych dla każdego punktu końcowego mieścił się w zakresie 0,80-1,25.

Kryteria biorównoważności dla **FDC1** w badaniu 1 nie zostały spełnione dla C_{max} lub AUC dla dutasterydu na czczo ani dla C_{max} tamsulosyny na czczo lub po posiłku.

W przypadku **FDC2** w badaniu 1 wszystkie kryteria biorównoważności zostały spełnione z wyjątkiem C_{max} tamsulosyny na czczo.

W przypadku **FDC3** w badaniu 2 kryteria biorównoważności zostały spełnione dla wszystkich punktów końcowych dutasterydu i tamsulosyny, zarówno po posiłku, jak i na czczo.

Profile bezpieczeństwa były podobne dla wszystkich preparatów FDC i leczenia skojarzonego.

7 Analiza wyników efektywności praktycznej

W poniższej tabeli zobrazowano dane dla jedynego zidentyfikowanego opracowania z zakresu efektywności praktycznej, tj. badania Eisen 2020, dotyczącego zastosowania leczenia duatsterydem i tamsulosyną w postaci jednej tabletki w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej – poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Badanie dotyczy warunków niemieckich.

Opisano metodykę badania, charakterystykę i liczebność populacji z uwzględnieniem zgodności populacji z populacją wnioskowaną. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych.

Szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 150. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
Eisen 2020	Retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe	W badaniu wykorzystano niemiecką bazę danych IMS LRx (IQVIA). Pacjenci ≥ 45 lat z BPH otrzymujący DUT/TAM w jednej tabletce lub AB/5ARI w dowolnej kombinacji od 1 lipca 2011 do 30 listopada 2017 zostali włączeni do badania. Łącznie uwzględniono 141 667 pacjentów (DUT-TAM n=86 057; AB/5ARI: n=55 610).	Dane analizowano przez 48 miesięcy od daty rozpoczęcia obserwacji (data pierwszej recepty). Wytrwałość (ang. *persistence*) mierzona jako czas do przerwania leczenia (definiowany jako 90-dniowa przerwa w terapii) oceniano za pomocą krzywych Kaplana-Meiera (testy log-rank). Przestrzeganie zaleceń, mierzone jako wskaźnik posiadania leku (MPR, ang. *medication possession ratio*), opierało się na porównaniu średniego czasu przepisywania leków i oczekiwanego czasu trwania leczenia.	Zaobserwowano niewielkie różnice w wytrwałości pomiędzy ramionami leczenia. W 12. miesiącu u 41,8% pacjentów leczonych DUT-TAM i 41,0% pacjentów leczonych skojarzoną terapią AB/5ARI trwało w stosowaniu terapii; w 24. miesiącu w stosowaniu terapii trwało odpowiednio 28,2% i 27,1% pacjentów. Większy odsetek pacjentów leczonych DUT-TAM miał MPR ≥ 0,80, ≥ 0,75 i ≥ 0,70 w porównaniu z terapią skojarzoną AB/5ARI (p < 0,0001).	Niewielkie różnice zaobserwowane w wytrwałości między ramionami terapii mogą nie przekładać się na istotność kliniczną. Adherencja była znacznie lepsza w ramieniu DUT-TAM, co może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ lepsze zastosowanie się do zaleceń lekarskich wiąże się z lepszymi wynikami klinicznymi. Wytrwałość i przestrzeganie zaleceń w przypadku BPH w Niemczech jest niskie; wymagane są dalsze badania wyjaśniające przyczyny tego stanu rzeczy.

8 Dyskusja i ograniczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono dyskusję, która odnosi się w sposób krytyczny do uzyskanych wyników i wniosków w kontekście problemu decyzyjnego sprecyzowanego przed przeprowadzeniem analizy i przedstawionego w analizie problemu decyzyjnego.

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny (Findarts Duo) w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w porównaniu do monoterapii zarówno tamsulosyną, jak i dutasterydem.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania kwalifikującego się do uwzględnienia w analizie, nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz.

Do dnia 3.11.2021, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny 1 badanie RCT, 1 pracę pełno tekstową opisującą badanie efektywności praktycznej oraz 1 opracowanie wtórne.

Ocena ryzyka błędu systematycznego przeprowadzona przy użyciu narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane wskazała na niskie ryzyko błędu związane z badaniem CombAT uwzględnionym w niniejszej analizie.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników uzyskanych w ramach analizy. Kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji.

Skuteczność terapii - zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Różnica efektu	
			MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana wartości IPSS	DUT + TAM vs TAM	1 rok	-1,10 (-1,52; -0,68)	<0,0001
		2 lata	-1,90 (-2,32; -1,48)	<0,0001
		3 lata	-2,30 (-2,74; -1,86)	<0,0001
		4 lata	-2,50 (-2,94; -2,06)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	-1,40 (-1,82; -0,98)	<0,0001
		2 lata	-1,30 (-1,72; -0,88)	<0,0001
		3 lata	-1,10 (-1,54; -0,66)	<0,0001
		4 lata	-1,00 (-1,44; -0,56)	<0,0001
Zmiana wartości podskali IPSS "storage"	DUT + TAM vs TAM	2 lata	-0,60 (-0,79; -0,41)	<0,0001
		4 lata	-0,90 (-1,44; -0,36)	0,0010
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	-0,50 (-0,69; -0,31)	<0,0001

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Różnica efektu	
			MD (95% CI)	Wartość p
		4 lata	-0,40 (-0,64; -0,16)	0,0010
Zmiana wartości podskali IPSS "voiding"	DUT + TAM vs TAM	2 lata	-1,30 (-1,58; -1,02)	<0,0001
		4 lata	-1,60 (-2,55; -0,65)	0,0010
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	-0,80 (-1,08; -0,52)	<0,0001
		4 lata	-0,50 (-0,80; -0,20)	0,0010
Zmiana Qmax	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1,10 (0,77; 1,43)	<0,0001
		2 lata	1,50 (1,17; 1,83)	<0,0001
		3 lata	2,00 (1,67; 2,33)	<0,0001
		4 lata	1,70 (1,34; 2,06)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	0,50 (0,17; 0,83)	0,0032
		2 lata	0,50 (0,17; 0,83)	0,0032
		3 lata	0,70 (0,37; 1,03)	<0,0001
		4 lata	0,40 (0,04; 0,76)	0,0297
Procentowa zmiana objętości prostaty	DUT + TAM vs TAM	1 rok	-22,60 (-24,51; -20,69)	<0,0001
		2 lata	-26,90 (-28,95; -24,85)	<0,0001
		3 lata	-29,20 (-31,47; -26,93)	<0,0001
		4 lata	-31,90 (-34,15; -29,65)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1,10 (-0,55; 2,75)	0,1912
		2 lata	1,10 (-0,60; 2,80)	0,2061
		3 lata	1,20 (-0,66; 3,06)	0,2055
		4 lata	0,70 (-1,12; 2,52)	0,4499
Zmiana objętości w strefie przejściowej	DUT + TAM vs TAM	1 rok	-22,80 (-33,09; -12,51)	<0,0001
		2 lata	-32,10 (-51,63; -12,57)	0,0014
		3 lata	-35,60 (-49,52; -21,68)	<0,0001
		4 lata	-36,10 (-51,60; -20,60)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	-1,60 (-10,86; 7,66)	0,7351
		2 lata	-0,60 (-16,53; 15,33)	0,9412
		3 lata	5,80 (-5,11; 16,71)	0,2981
		4 lata	8,60 (-3,41; 20,61)	0,1613
Zmiana w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS)	DUT + TAM vs TAM	1 rok	-0,20 (-0,28; -0,12)	<0,0001
		2 lata	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
		3 lata	-0,40 (-0,48; -0,32)	<0,0001
		4 lata	-0,40 (-0,48; -0,32)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	-0,20 (-0,28; -0,12)	<0,0001
		2 lata	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
		3 lata	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
		4 lata	-0,20 (-0,28; -0,12)	<0,0001

Skuteczność terapii - zmienne binarne

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	OR		RD	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Spadek wartości IPSS o ≥25%	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1,67 (1,45; 1,92)	<0,0001	12,08 (8,74; 15,43)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1,42 (1,23; 1,64)	<0,0001	8,12 (4,80; 11,43)	<0,0001
Spadek wartości IPSS o ≥2 punkty	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1,57 (1,35; 1,84)	<0,0001	8,99 (5,92; 12,05)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1,44 (1,23; 1,68)	<0,0001	7,02 (3,99; 10,06)	<0,0001
	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1,57 (1,36; 1,83)	<0,0001	9,98 (6,75; 13,21)	<0,0001

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	OR		RD	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Spadek wartości IPSS o ≥3 punkty	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1,38 (1,19; 1,61)	<0,0001	6,98 (3,79; 10,18)	<0,0001
Liczba uczestników z pogorszeniem objawów (IPSS)	DUT + TAM vs TAM	1 rok	0,75 (0,57; 1,00)	0,0468	-1,73 (-3,44; -0,03)	0,0460
		2 lata	0,46 (0,28; 0,76)	0,0025	-1,61 (-2,63; -0,59)	0,0019
		3 lata	0,33 (0,18; 0,60)	0,0003	-1,74 (-2,64; -0,84)	0,0002
		4 lata	0,58 (0,27; 1,22)	0,1477	-0,50 (-1,16; 0,17)	0,1426
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	0,64 (0,49; 0,85)	0,0017	-2,85 (-4,62; -1,09)	0,0015
		2 lata	0,60 (0,36; 1,02)	0,0590	-0,91 (-1,85; 0,02)	0,0561
		3 lata	0,61 (0,31; 1,19)	0,1473	-0,55 (-1,28; 0,18)	0,1428
		4 lata	0,85 (0,38; 1,91)	0,6968	-0,12 (-0,71; 0,47)	0,6964
Wzrost wartości Qmax o ≥30%	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1,63 (1,41; 1,89)	<0,0001	11,01 (7,75; 14,27)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1,19 (1,03; 1,37)	0,0187	4,02 (0,67; 7,36)	0,0185
Wzrost wartości Qmax o ≥3 ml/sek	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1,73 (1,49; 2,01)	<0,0001	12,00 (8,78; 15,23)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1,19 (1,03; 1,37)	0,0183	4,01 (0,68; 7,34)	0,0181
Progresja kliniczna BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,53 (0,43; 0,63)	<0,0001	-8,93 (-11,51; -6,35)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,67 (0,55; 0,81)	<0,0001	-5,20 (-7,67; -2,73)	<0,0001
Pogorszenie objawów o ≥4 punkty w skali IPSS	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,57 (0,46; 0,71)	<0,0001	-5,58 (-7,77; -3,39)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,63 (0,50; 0,79)	0,0001	-4,43 (-6,57; -2,29)	<0,0001
AUR związane z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,31 (0,20; 0,48)	<0,0001	-3,48 (-4,71; -2,24)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,70 (0,42; 1,17)	0,1736	-0,66 (-1,62; 0,29)	0,1711
Nietrzymanie moczu związane z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,75 (0,51; 1,09)	0,1291	-0,99 (-2,27; 0,28)	0,1278
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,82 (0,56; 1,20)	0,3042	-0,65 (-1,90; 0,59)	0,3032
Nawracająca UTI lub urosepsa związana z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,60 (0,14; 2,51)	0,4842	-0,12 (-0,47; 0,22)	0,4794
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,60 (0,14; 2,53)	0,4906	-0,12 (-0,46; 0,22)	0,4856
Niewydolność nerek związana z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,14 (0,02; 1,16)	0,0684	-0,37 (-0,72; -0,03)	0,0336
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,50 (0,05; 5,56)	0,5757	-0,06 (-0,27; 0,15)	0,5677
AUR lub operacja prostaty związana z BPH	DUT + TAM vs TAM	1 rok	0,72 (0,44; 1,17)	0,1834	-0,68 (-1,68; 0,32)	0,1814
		2 lata	0,22 (0,12; 0,39)	<0,0001	-2,98 (-4,02; -1,94)	<0,0001
		3 lata	0,33 (0,19; 0,60)	0,0003	-1,80 (-2,72; -0,88)	0,0001
		4 lata	0,32 (0,24; 0,43)	<0,0001	-7,69 (-9,55; -5,84)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1,08 (0,64; 1,84)	0,7643	0,14 (-0,76; 1,04)	0,7642
		2 lata	0,64 (0,33; 1,25)	0,1916	-0,49 (-1,21; 0,24)	0,1875
		3 lata	0,94 (0,47; 1,92)	0,8745	-0,05 (-0,73; 0,62)	0,8745
		4 lata	0,80 (0,57; 1,11)	0,1726	-1,01 (-2,47; 0,44)	0,1715
AUR	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,31 (0,21; 0,45)	<0,0001	-4,59 (-6,01; -3,17)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,80 (0,51; 1,25)	0,3236	-0,54 (-1,60; 0,53)	0,3224
Operacja związana z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,28 (0,20; 0,41)	<0,0001	-5,46 (-6,97; -3,95)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,68 (0,45; 1,03)	0,0667	-1,09 (-2,25; 0,07)	0,0648
Liczba biopsji	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,50 (0,40; 0,64)	<0,0001	-6,14 (-8,22; -4,06)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,80 (0,62; 1,03)	0,0806	-1,67 (-3,53; 0,20)	0,0799
Liczba diagnoz raka prostaty	DUT + TAM vs TAM	4 lata	0,58 (0,38; 0,87)	0,0091	-1,61 (-2,81; -0,42)	0,0083
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	0,89 (0,57; 1,39)	0,5940	-0,29 (-1,35; 0,77)	0,5937

Jakość życia

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Różnica efektu	
			MD (95% CI)	Wartość p
Całkowita wartość uzyskana w kwestionariuszu PPSM	DUT + TAM vs TAM	2 lata	-1,00 (-1,50; -0,50)	0,0001
		4 lata	-1,90 (-2,43; -1,37)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	-1,80 (-2,30; -1,30)	<0,0001
		4 lata	-1,60 (-2,13; -1,07)	<0,0001
Całościowa ocena wg kwestionariusza BII	DUT + TAM vs TAM	2 lata	-0,60 (-1,06; -0,14)	0,0100
		4 lata	-1,00 (-1,60; -0,40)	0,0010
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	-0,40 (-0,64; -0,16)	0,0010
		4 lata	-0,40 (-0,64; -0,16)	0,0010

Bezpieczeństwo i tolerancja

Punkt końcowy (48 tyg.)	DUT + TAM vs DUT			DUT + TAM vs TAM		
	OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)	OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
Jakiekolwiek AE	1,00 (0,85; 1,17)	0,9839	-	1,05 (0,90; 1,23)	0,5350	-
Jakiekolwiek poważne AE	0,88 (0,74; 1,05)	0,1545	-	0,83 (0,70; 0,99)	0,0371	33,70 (17,38; 550,20)
Jakiekolwiek AE związane z badanym lekiem	1,46 (1,24; 1,72)	<0,0001	14,28 (10,04; 24,72)	1,66 (1,41; 1,96)	<0,0001	11,09 (8,38; 16,38)
Jakiekolwiek poważne AE związane z badanym lekiem	1,01 (0,50; 2,02)	0,9818	-	1,00 (0,50; 2,01)	0,9986	-
Jakiekolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia	1,09 (0,89; 1,35)	0,4061	-	0,91 (0,75; 1,12)	0,3847	-
Jakiekolwiek AE związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia	1,54 (1,11; 2,12)	0,0089	49,51 (28,38; 193,70)	1,55 (1,12; 2,14)	0,0080	48,73 (28,12; 182,28)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥1% pacjentów w jakiejkolwiek grupie:						
Dysfunkcja erekcji	1,31 (1,01; 1,69)	0,0384	50,45 (25,95; 900,66)	1,87 (1,41; 2,48)	<0,0001	25,14 (17,43; 45,06)
Ejakulacja wsteczna	4,16 (2,39; 7,22)	<0,0001	33,45 (24,64; 52,06)	4,13 (2,38; 7,17)	<0,0001	33,53 (24,68; 52,31)
Spadek libido	1,33 (0,91; 1,94)	0,1401	-	2,04 (1,33; 3,14)	0,0011	50,28 (31,63; 122,52)
Brak ejakulacji	3,09 (1,75; 5,46)	0,0001	50,11 (33,84; 96,55)	3,06 (1,73; 5,42)	0,0001	50,30 (33,90; 97,41)
Spadek objętości nasienia	2,04 (1,11; 3,73)	0,0210	99,83 (54,47; 596,80)	2,02 (1,10; 3,70)	0,0224	100,56 (54,63; 632,27)
Brak libido	2,04 (1,11; 3,73)	0,0210	99,83 (54,47; 596,80)	2,02 (1,10; 3,70)	0,0224	100,56 (54,63; 632,27)
Zawroty głowy	2,04 (1,11; 3,73)	0,0210	99,83 (54,47; 596,80)	1,00 (0,61; 1,64)	0,9980	-
Powiększenie piersi	1,01 (0,61; 1,65)	0,9741	-	2,02 (1,10; 3,70)	0,0224	100,56 (54,63; 632,27)
Ból sutka	1,01 (0,50; 2,02)	0,9818	-	1,00 (0,50; 2,01)	0,9986	-
Tkliwość piersi	1,01 (0,50; 2,02)	0,9818	-	1,00 (0,50; 2,01)	0,9986	-

AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional harmful endpoint)

Uzasadnienie łącznego zastosowania α1-blokera i 5α-RI do kontrolowania LUTS związanych z BPH opiera się na potencjalnym efekcie synergicznym tych dwóch substancji ze względu na ich różne sposoby działania. Teoretyczna synergia skuteczności i wpływ na zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wymagały wyjaśnienia w wynikach badań, jednak pierwotnie badania dotyczyły innych substancji niż dutasteryd i tamsulosyna. Pierwsze randomizowane, kontrolowane placebo próby oceniające efekt terapeutyczny skojarzonego stosowania α1-blokera i 5α-RI wykazały wyższość leczenia skojarzonego nad monoterapią 5α-RI, ale nie nad monoterapią α1-blokerem. [Debruyne 1998; Kirby 2003; Lepor 1996] Krytyka tych badań skupiała się głównie na ich stosunkowo krótkim okresie obserwacji. Odpowiedzią na krytykę było stworzenie badania MTOPS, dotyczącego skojarzenia doksazosyny i finasterydu. To randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie, zostało zaprojektowane w celu dostarczenia długoterminowych danych na temat leczenia skojarzonego dzięki 4-letniemu okresowi obserwacji. [McConnell 2003] Wyniki MTOPS wykazały, że terapia skojarzona doksazosyną i finasterydem była skuteczniejsza niż monoterapia α1-blokerem lub 5α-RI w łagodzeniu objawów związanych z BPH. Badanie MTOPS wykazało również, że ryzyko pogorszenia objawów było zdecydowanie głównym zdarzeniem progresji u mężczyzn z LUTS i zostało znacznie zmniejszone przez terapie skojarzone i jednoskładnikowe (α1-bloker lub 5α-RI) w porównaniu z placebo. Ryzyko AUR i potrzeba terapii inwazyjnej zostały znacznie zmniejszone przez terapię skojarzoną i finasteryd, ale nie przez doksazosynę. [McConnell 2003; Dimitropoulos 2016]

Badanie Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT), włączone do niniejszej analizy, było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem, w którym oceniano skuteczność leczenia skojarzonego tamsulosyną 0,4 mg i dutasterydem 0,5 mg na dobę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną lub dutasterydem. Badanie prowadzono przez 4 lata u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich LUTS związanymi z BPH, którzy zgodnie z ustalonymi kryteriami włączenia byli bardziej narażeni na progresję BPH. [Siami 2007] W szczególności kwalifikujący się pacjenci musieli mieć co najmniej 50 lat, diagnozę kliniczną BPH, umiarkowane do ciężkich LUTS, na co wskazuje wyjściowy całkowity wynik IPSS wynoszący ~12 punktów, objętość gruczołu krokowego co najmniej 30 cm^3 mierzoną za pomocą ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS) i całkowitą wartość PSA co najmniej 1,5 ng/ml podczas badania przesiewowego. [Siami 2007] Kryteria włączenia do badania CombAT oparto na wynikach badania MTOPS, które wykazały, że wyjściowa objętość prostaty (31 ml lub większa) i PSA (1,6 ng/dl lub więcej) były ważnymi predykatorami ryzyka klinicznej progresji BPH. [Crawford 2006] Ramię placebo nie zostało uwzględnione w projekcie CombAT, ponieważ uznano za nieetyczne niepodejmowanie leczenia u pacjentów z ryzykiem progresji choroby. [Dimitropoulos 2016]

Czteroletnie wyniki badania CombAT wykazały utrzymujący się korzystniejszy efekt terapeutyczny leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią. W porównaniu z monoterapią tamsulosyną lub dutasterydem, leczenie skojarzone prowadziło do większej redukcji objawów (-6,3 w porównaniu z -3,8 i -5,3 punktów IPSS), wyższej jakości życia (-1,5 w porównaniu z -1,1 oraz -1,3 w stanie zdrowia związanym z BPH) i wyższego Qmax (2,4 w porównaniu z 0,7 oraz z 2,0 ml/s). [Roehrborn 2010] Co więcej, terapia skojarzona dutasterydem i tamsulosyną wiązała się z niższym ryzykiem wystąpienia AUR lub operacji związanych z BPH w porównaniu z każdą monoterapią, zapewniając wolniejszą progresję choroby(dane przedstawione w tabeli powyżej). [Roehrborn 2010] Jeśli chodzi o jakość życia

zgłaszaną przez pacjentów za pomocą wskaźnika BPH Impact Index, pytania 8 IPSS i kwestionariusza Patient Perception of Study Medication, wyniki wykazały, że po 4 latach poprawa jakości życia i zadowolenia z leczenia była wyższa w przypadku grupy terapii skojarzonej w porównaniu z którąkolwiek z grup monoterapii. [Montorsi 2010] W analizie *post hoc* danych z badania CombAT, przeprowadzonej pod koniec badania, oceniono wpływ leczenia skojarzonego dutasterydem i tamsulosyną na objawy związane z oddawaniem i gromadzeniem moczu w porównaniu z wpływem monoterapii. [Montorsi 2011] Stwierdzono, że terapia skojarzona zapewniła znacznie większą poprawę zarówno pod względem objawów związanych z gromadzeniem, jak i oddawaniem moczu w porównaniu z dutasterydem lub tamsulosyną w monoterapii. Po 4 latach średnie zmniejszenie podskali gromadzenia i oddawania moczu było znacznie większe w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią dutasterydem (skorygowana średnia różnica odpowiednio -0,43 i -0,51) i tamsulosyną (skorygowana średnia różnica odpowiednio -0,96 i -1,60). Co więcej, analiza 4-letnich danych z badania CombAT wykazała, że leczenie skojarzone doprowadziło do znacznej poprawy w zakresie nokturii pod względem liczby epizodów mikcji nocnych w porównaniu z monoterapią. [Oelke 2014] Jednak ocena nokturii była oparta na pytaniu 7. IPSS, a nie na dzienniczku mikcji, a poprawa była stosunkowo niewielka i raczej nieistotna klinicznie w porównaniu z monoterapią (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w pytaniu 7 IPSS: -0,5 dla leczenia skojarzonego w porównaniu z -0,4 i -0,3 odpowiednio dla grup dutasterydu i tamsulosyny). Kolejna podanaliza danych CombAT wykazała utrzymujący się lepszy efekt terapeutyczny leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w poprawie LUTS, niezależnie od pochodzenia etnicznego pacjentów. Mimo, że udowodniono różnice rasowe w aktywności 5-AR, objętości prostaty, poziomach PSA i nasileniu LUTS, nie stwierdzono różnic między Azjatami i białymi mężczyznami pod względem odpowiedzi klinicznej na leczenie, [Chung 2012] przy czym wyniki w subpopulacji azjatyckiej nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Podsumowując, wyniki CombAT wykazały, że połączenie dutasterydu z tamsulosyną jest lepsze od każdej z monoterapii pod względem objawów i poprawy Qmax od dziewiątego miesiąca leczenia oraz lepsze od tamsulosyny począwszy od ósmego miesiąca leczenia w przypadku zdarzeń związanych z progresją choroby, takich jak AUR i konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. [Roehrborn 2010] Po 4 latach trwania badania terapia skojarzona doprowadziła do zmniejszenia względnego ryzyka AUR o 68%, potrzeby operacji o 71% i pogorszenia objawów o 41% w porównaniu z tamsulosyną. [Roehrborn 2010] Aby zapobiec jednemu przypadkowi zatrzymania moczu lub leczenia chirurgicznego, należy leczyć 13 pacjentów (NNT, ang. *number needed to treat*) przez 4 lata terapią skojarzoną dutasterydem i tamsulosyną w porównaniu z monoterapią tamsulosyną, podczas gdy bezwzględna redukcja ryzyka (RD, ang. *risk difference* - różnica ryzyka) wyniosła 7,7%. Co więcej, mężczyźni z wyjściową objętością prostaty ≥ 40 cm^3 i wyjściowym poziomem PSA $\geq 1,5$ ng/ml odnieśli największe korzyści z terapii skojarzonej w odniesieniu do monoterapii tamsulosyną pod względem zmniejszonego ryzyka AUR, interwencji chirurgicznej związanej z BPH, progresji choroby i pogorszenia objawów. [Roehrborn 2011]

Retrospektywna analiza dwóch narodowych reprezentatywnych baz danych wykazała, że każdy miesiąc opóźnienia w dodaniu 5α-RI do monoterapii α-blokerem prowadził do zwiększonego prawdopodobieństwa progresji pod koniec 1 roku. [Naslund 2009] Dane te

sugerują, że jeśli wskazane jest leczenie skojarzone, należy rozważyć jednoczesne włączenie 5α-RI i α-blokera lub wczesne dodanie 5α-RI do α-blokera. [Dimitropoulos 2016]

Analiza bezpieczeństwa badania CombAT wykazała, że leczenie skojarzone miało znacznie wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu z obydwoma monoterapiami (28% w porównaniu z 21% i 19%), co tłumaczy synergistyczny efekt zastosowania dwóch leków, chociaż nie stwierdzono różnic w odsetkach osób, u których przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem między terapią skojarzoną (6%), monoterapią tamsulosyną (4%) lub monoterapią dutasterydem (4%). [Roehrborn 2010] Zaburzenia erekcji i wytrysku występowały częściej w grupie skojarzonej niż w grupie monoterapii ze względu na synergistyczny efekt dwóch klas leków, chociaż nie towarzyszyły temu wyższe wskaźniki rezygnacji z leczenia. Co więcej, w czasie trwania badania zaobserwowano zmniejszenie działań niepożądanych związanych z leczeniem, które po roku wyniosło 12% w porównaniu z 2% po 4 latach. [Barkin 2011; Dimitropoulos 2016]

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

8.2.1 Ograniczenia analizy

- Zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy, w związku z czym nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy. Mimo to, zidentyfikowane badanie oceniono jako badanie wysokiej jakości, niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego oraz o dużej liczebności próby, w związku z czym wnioski z niego płynące można uznać za reprezentatywne.
- W przypadku części zmiennych binarnych w zidentyfikowanych publikacjach oraz w bazie clinicaltrials.gov nie zidentyfikowano danych dotyczących konkretnej liczby pacjentów objętych danym zdarzeniem, a jedynie wartości procentowe, które autorzy niniejszej analizy samodzielnie przeliczali na wartości liczbowe, w związku z czym są to wartości przybliżone i mogą nieznacznie różnić się od wartości faktycznych. Ze względu na dużą liczebność populacji uwzględnionej w badaniu CombAT ewentualne rozbieżności nie mają wpływu na wyniki uzyskane w analizie.
- W zakresie dwóch wyników z zakresu jakości życia raportowanych w bazie clinicaltrials.gov zidentyfikowano błędne wartości w związku z czym odstąpiono od przedstawienia tych wyników. Wartości nie pochodzą jednak z głównych momentów oceny (tj. 2. i 4. rok analizy), natomiast dotyczą dodatkowej oceny w 3. roku analizy, w związku z czym fakt ten nie ma istotnego wpływu na wnioskowanie.
- W przypadku części zmiennych binarnych nie podano wartości odchylenia standardowego (SD), w związku z czym do wyliczenia wyników posłużono się wartościami p dla różnicy między grupami raportowanymi w publikacjach. Ze względu na raportowanie wartości p jako przedziałów prawostronnie otwartych (np. <0,001), konserwatywnie na użytek analizy przyjmowano wartość podawaną po znaku mniejszości (w danym przykładzie: 0,001). Ze względu na fakt, iż taki wynik jednoznacznie wskazuje na istotność statystyczną, przyjęcie takiej strategii nie rzutuje na uzyskane wyniki.

8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- W zidentyfikowanym i włączonym do analizy badaniu CombAT interwencję stanowią tamsulosyna i dutasteryd podawane w dwóch oddzielnych tabletkach, a nie w jednej tabletce, analogicznie do wnioskowanego produktu leczniczego. Ponadto, technologie opcjonalne stanowią dutasteryd i tamsulosyna podawane w monoterapii, a nie jednocześnie. Te rozbieżności pomiędzy interwencją i technologią opcjonalną, które planowano włączyć do analizy oraz tymi, które ostatecznie w analizie uwzględniono stanowią pewne ograniczenie, jednak wynikają z dostępności danych i są niezależne od autorów analizy.

8.3 Wyniki innych analiz

W toku opracowywania analizy, zidentyfikowano opracowanie wtórne Dimitropoulos 2016 koncentrujące się na zastosowaniu terapii skojarzonej dutasterydem i tamsulosyną w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Oprócz części poświęconej terapii skojarzonej dwutabletkowej, opartej na wynikach badania CombAT włączonego do niniejszej analizy, i tym samym zbieżnej pod względem treści i wnioskowania z częścią zasadniczą niniejszej analizy, w publikacji poświęcono rozdział terapii skojarzonej jednotabletkowej (ang. *fixed-dose*). Wnioski w tym zakresie przedstawiono poniżej.

W 2010 roku firma farmaceutyczna GlaxoSmithKline (GSK) uzyskała zgodę na rejestrację pojedynczej kapsułki zawierającej 0,5 mg dutasterydu i 0,4 mg chlorowodorku tamsulosyny w postaci miękkiej kapsułki żelatynowej i granulek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Wskazania terapeutyczne obejmują leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów BPH oraz zmniejszenie ryzyka AUR i operacji u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami BPH. [GlaxoSmithKline Duodart® ChPL; Dimitropoulos 2016]

Między grudniem 2010 a październikiem 2013 odbyło się badanie kliniczne CONDUCT. CONDUCT było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem IV fazy w grupach równoległych, którego celem było zbadać, czy natychmiastowe leczenie kwalifikujących się mężczyzn za pomocą jednotabletkowego skojarzenia 0,5 mg dutasterydu i 0,4 mg tamsulosyny zapewnia szybszą i głębszą redukcję objawów niż ta oferowana przez baczną obserwację oraz rozpoczęcie leczenia tamsulosyną, jeśli objawy nie uległy poprawie (ze względu na konstrukcję badania w zakresie doboru komparatora, niniejsze badanie nie zostało uwzględnione w analizę, jako że w obecnych warunkach refundacyjnych w Polsce odrzucono wyłączną obserwację jako postępowanie w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego). Ponadto obie grupy otrzymały porady dotyczące stylu życia, nawyków żywieniowych, gospodarki płynami i ćwiczeń pęcherza moczowego. [Roehrborn 2015] Kryteria włączenia do badania obejmowały wiek około 50 lat, potwierdzoną diagnozę BPH, LUTS umiarkowanego stopnia, wyjściową objętość gruczołu krokowego 30 cm^3 mierzoną za pomocą TRUS i początkowe całkowite stężenie PSA w surowicy 1,5 ng/ml. Pacjenci byli wykluczani, jeśli całkowita wartość PSA w surowicy wynosiła >10,0 ng/ml, mieli wywiad w kierunku raka gruczołu krokowego lub byli poddawani jakimkolwiek obecnym lub wcześniejszym terapiom związanym z BPH. Mężczyźni z umiarkowanymi LUTS zostali włączeni do CONDUCT, ponieważ pacjenci z ciężkimi LUTS powinni otrzymywać aktywne leczenie, a nie doświadczać opóźnienia leczenia o co najmniej 4 tygodnie w oparciu o projekt

protokołu. Niemniej jednak, mimo że zgodnie z projektem CONDUCT prawie 50% jego uczestników zostałoby wykluczonych z badania CombAT, uczestnicy badania byli bliżsi grupie pacjentów ocenianych w ogólnej praktyce urologicznej. [Dimitropoulos 2016]

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana IPSS w stosunku do wartości wyjściowej po 2 latach trwania badania. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały kilka stopni poprawy IPSS oraz czas do progresji i odsetek pacjentów z kliniczną progresją BPH. Inne wyniki badania obejmowały zmianę wyniku BII w stosunku do wartości początkowej, ocenę w pytaniu 8 kwestionariusza IPSS oraz odpowiedzi na dwa pytania dotyczące postrzegania badanego leczenia przez pacjentów (PPST). W sumie do badania wstępnie zrandomizowano 742 pacjentów (369 pacjentów w grupie terapii skojarzonej i 373 w grupie obserwacji), a 592 z nich ukończyło 24-miesięczne badanie. U 61% pacjentów z grupy obserwacji podano tamsulosynę, przy czym zdecydowana większość (83%) mężczyzn była leczona w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania, głównie z powodu nasilenia objawów mierzonych według IPSS. Wyniki badania CONDUCT wykazały, że podanie terapii skojarzonej dutasterydem i tamsulosyną w postaci jednej tabletki spowodowało większą poprawę objawów niż obserwacja i ew. dodanie tamsulosyny, jeśli objawy nie uległy poprawie (-5,4 w porównaniu z -3,6 punktów IPSS w 24. miesiącu, p<0,001). Zbadano związek zmian w punktacji objawów z globalną oceną poprawy u pacjentów. [Barry 1995] Na tej podstawie obserwowane -5,4 punktów skorygowanej średniej redukcji IPSS w grupie terapii skojarzonej można by uznać za umiarkowaną poprawę objawów u pacjentów, podczas gdy zmiana o -3,6 jednostki obserwowana w grupie obserwacji byłaby interpretowana jako nieznaczna poprawa LUTS u pacjentów. Poprawę obserwowano od 1. miesiąca do końca badania, a leczenie skojarzone skutkowało przesunięciem oceny objawów z kategorii umiarkowanej do łagodnej począwszy od 9. miesiąca, podczas gdy u pacjentów z poddawanych wyłącznie obserwacji odnotowano brak poprawy w kategorii nasilenia objawów. Co więcej, leczenie jednotabletkową terapią skojarzoną istotnie zmniejszyło względne ryzyko progresji klinicznej (charakteryzowanej głównie jako pogorszenie objawów) o 43,1% w porównaniu z grupą obserwacji, przy bezwzględnej redukcji ryzyka o 11,3% (NNT = 9). W zakresie parametrów jakości życia większą poprawę zaobserwowano w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupą obserwacji, w okresie od 1. do 24. miesiąca, zgodnie z wynikami uzyskanymi w kwestionariuszu BII i pytaniu 8. kwestionariusza IPSS. Pod koniec badania nie stwierdzono różnic w zadowoleniu z leczenia między obiema grupami. Jeśli chodzi o zdarzenia niepożądane, zaburzenia erekcji i wytrysk wsteczny były najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach. Zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane lub zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do wycofania z badania lub przerwania badania, były bardziej rozpowszechnione w grupie terapii skojarzonej, przy czym miały one większą częstość występowania w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie zmniejszały się. Większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie terapii skojarzonej można przypisać synergistycznemu działaniu dwóch aktywnych składników w terapii skojarzonej oraz dłuższej ekspozycji pacjentów stosujących terapię skojarzoną na badany lek (średnia całkowita ekspozycja 639,8 dni) w porównaniu z pacjentami w grupie obserwacji, którzy rozpoczęli leczenie tamsulosyną (średnia całkowita ekspozycja 566,3 dni). U żadnego z pacjentów w grupie terapii skojarzonej nie zdiagnozowano raka prostaty. [Dimitropoulos 2016]

Podsumowując, w badaniu CONDUCT zweryfikowano skuteczność terapii skojarzonej dutasterydem i tamsulosyną w postaci jednej tabletki w leczeniu mężczyzn z umiarkowanymi LUTS, nieleczonych wcześniej, którzy są zagrożeni progresją choroby. Wykazano utrzymującą się skuteczność terapii skojarzonej w trakcie leczenia, satysfakcję z jej stosowania oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Co więcej, w opracowaniu Dimitropoulos 2016 wykazano, istotny problem w przypadku leczenia mężczyzn z LUTS stanowi nieprzestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarskich (ang. *compliance*). [Nichol 2009] Wydaje się, że terapie skojarzone powodują lepsze zastosowanie się do zaleceń lekarskich w porównaniu z monoterapią. [Lin. 2012; Nichol 2009] Rzadsze dawkowanie poprawia przestrzeganie zaleceń, a technicznie interwencje mające na celu zwiększyć przestrzeganie zaleceń mają zwykle opierają się na uproszczeniu schematu leczenia. [Van Dulmen 2007] Z tego względu potencjalną zaletą terapii skojarzonej tamsulosyną z dutasterydem w postaci jednej tabletki może być poprawa przestrzegania zaleceń przez pacjentów. [Dimitropoulos 2016]

8.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego wskazuje na umiarkowanie wysoką siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 1 badanie randomizowane dotyczące porównania skojarzenia tamsulosyny i dutasterydu (w dwóch oddzielnych tabletkach) oraz monoterapii zarówno dutasterydem, jak i tamsulosyną. Nie zidentyfikowano opracowań pierwotnych kwalifikujących się do włączenia do niniejszego przeglądu, dotyczących skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny w jednej tabletce, co obniża w pewnym stopniu jakość dowodów, jednakże wynika to z dostępności danych, a dodatkowo w ramach podrozdziału 8.3 Wyniki innych analiz przedstawiono wyniki badania dotyczącego skojarzenia tamsulosyny i dutasterydu w jednej tabletce, wykluczonego z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwy komparator. Zidentyfikowano ponadto jedno opracowanie z zakresu efektywności praktycznej oraz jedno opracowanie wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych.

Uwzględnione w analizie badanie dotyczące dutasterydu skojarzonego z tamsulosyną stanowi porównanie tych substancji z monoterapią zarówno tamsulosyną, jak i dutasterydem, a więc w praktyce ze standardowym postępowaniem w tym wskazaniu zalecanym przez wytyczne kliniczne.

W analizie zastosowano liczne punkty końcowe, z zakresu efektywności praktycznej. Wszystkie z tych punktów końcowych są ściśle związane z analizowaną jednostką chorobową i stanowią preferowane miary oceny skuteczności terapii w tym wskazaniu. W badaniu oceniano ponadto wpływ leczenia na jakość życia pacjentów oraz bezpieczeństwo i tolerancję leczenia.

Włączone do analizy badanie zostało ocenione wg skali RoB2 Cochrane jako praca o niskim ryzyku błędu systematycznego. Wynika to z faktu, iż badanie zostało poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone, ponadto zostało przeprowadzone na dość dużej próbie, a okres obserwacji był długi i wynosił łącznie 4 lata.

Ze względu na wspomniane ograniczenia siła dowodów oceniono na umiarkowanie wysoką.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 151. Ocena siły dowodów w skali GRADE - krótkoterminowa skuteczność - badanie KEYSTONE-590.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zmiana wartości IPSS w stosunku do wartości wyjściowej - 2. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: MD=-1,90 (-2,32; -1,48); p<0,0001 vs DUT: MD=-1,30 (-1,72; -0,88); p<0,0001	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zmiana wartości IPSS w stosunku do wartości wyjściowej - 4. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: MD=-2,50 (-2,94; -2,06); p<0,0001 vs DUT: MD=-1,00 (-1,44; -0,56); p<0,0001	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zmiana wartości Qmax w stosunku do wartości wyjściowej - 2. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: MD=1,50 (1,17; 1,83); p<0,0001 vs DUT: MD=0,50 (0,17; 0,83); p=0,0032	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zmiana wartości Qmax w stosunku do wartości wyjściowej - 4. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: MD=1,70 (1,34; 2,06); p<0,0001 vs DUT: MD=0,40 (0,04; 0,76); p=0,0297	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Procentowa zmiana objętości prostaty - 2. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: MD=-26,90 (-28,95; -24,85); p<0,0001 vs DUT: MD=1,10 (-0,60; 2,80); p=0,2061	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕
Procentowa zmiana objętości prostaty - 4. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: MD=-31,90 (-34,15; -29,65); p<0,0001 vs DUT: MD=0,70 (-1,12; 2,52); p=0,4499	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕
Zmiana w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS) - 2. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: MD=-0,30 (-0,38; -0,22); p<0,0001 vs DUT: MD=-0,30 (-0,38; -0,22); p<0,0001	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕
Zmiana w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS) - 4. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: MD=-0,40 (-0,48; -0,32); p<0,0001 vs DUT: MD=-0,20 (-0,28; -0,12); p<0,0001	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕
Spadek wartości IPSS o ≥25% - 2. rok									

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: OR=1,67 (1,45; 1,92); p<0,0001; RD=12,08 (8,74; 15,43); p<0,0001 vs DUT: OR=1,42 (1,23; 1,64); p<0,0001; RD=8,12 (4,80; 11,43); p<0,0001	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Spadek wartości IPSS o ≥2 punkty - 2. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: OR=1,57 (1,35; 1,84); p<0,0001; RD=8,99 (5,92; 12,05); p<0,0001 vs DUT: OR=1,44 (1,23; 1,68); p<0,0001; RD=7,02 (3,99; 10,06); p<0,0001	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
AUR lub operacja prostaty związana z BPH - 2. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: OR=0,22 (0,12; 0,39); p<0,0001; RD=-2,98 (-4,02; -1,94); p<0,0001 vs DUT: OR=0,64 (0,33; 1,25); p=0,1916; RD=-0,49 (-1,21; 0,24); p=0,1875	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
AUR lub operacja prostaty związana z BPH - 4. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: OR=0,32 (0,24; 0,43); p<0,0001; RD=-7,69 (-9,55; -5,84); p<0,0001 vs DUT: OR=0,80 (0,57; 1,11); p=0,1726; RD=-1,01 (-2,47; 0,44); p=0,1715	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Całkowita wartość uzyskana w kwestionariuszu PPSM - 2. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: MD=-1,00 (-1,50; -0,50); p<0,0001 vs DUT: MD=-1,80 (-2,30; -1,30); p<0,0001	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Całkowita wartość uzyskana w kwestionariuszu PPSM - 4. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: MD=-1,90 (-2,43; -1,37); p<0,0001 vs DUT: MD=-1,60 (-2,13; -1,07); p<0,0001	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Całościowa ocena wg kwestionariusza BII - 2. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: MD=-0,60 (-1,06; -0,14); p=0,0100 vs DUT: MD=-0,40 (-0,64; -0,16); p=0,0010	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Całościowa ocena wg kwestionariusza BII - 4. rok									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	vs TAM: MD=-1,00 (-1,60; -0,40); p=0,0010 vs DUT: MD=-0,40 (-0,64; -0,16); p=0,0010	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕

9 Wnioski

Leczenie skojarzone dutasterydem i tamsulosyną znacznie przewyższa monoterapię tamsulosyną i dutasterydem pod względem złagodzenia objawów i zmniejszenia względnego ryzyka progresji klinicznej BPH u mężczyzn z powiększoną prostatą. Wykazano, że terapia skojarzona jest bezpieczna, a zaobserwowane zdarzenia niepożądane były zgodne z wcześniejszymi doświadczeniami z monoterapią dutasterydem i tamsulosyną, choć częstość zdarzeń niepożądanych była wyższa w przypadku leczenia skojarzonego.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 152. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 02.06.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Prostatic Hyperplasia [MeSH Terms]	23 398
#2	Prostatic Hyperplasia [Text Word]	28 381
#3	Prostatic Hypertrophy [Text Word]	3 031
#4	Prostatic Adenoma [Text Word]	825
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	29 270
#6	Dutasteride [MeSH Terms]	695
#7	Dutasteride [Text Word]	1 119
#8	#6 OR #7	1 119
#9	Tamsulosin [MeSH Terms]	1 382
#10	Tamsulosin [Text Word]	2 126
#11	#9 OR #10	2 126
#12	#8 AND #11	153
#13	#5 AND #12	134

Tab. 153. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 02.06.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Hyperplasia] explode all trees	1818
#2	Prostatic Hyperplasia	3447
#3	Prostatic Hypertrophy	1578
#4	Prostatic Adenoma	163
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3760
#6	MeSH descriptor: [Dutasteride] explode all trees	241
#7	Dutasteride	502
#8	#6 OR #7	502
#9	MeSH descriptor: [Tamsulosin] explode all trees	549
#10	Tamsulosin	1490
#11	#9 OR #10	1490
#12	#8 AND #11	119
#13	#5 AND #12	100

Tab. 154. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 02.06.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'prostate hypertrophy'/exp OR 'prostate hypertrophy'	42 051
#2	'dutasteride plus tamsulosin'	146
#3	#1 AND #2	101

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 155. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 02.06.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Prostatic Hyperplasia [MeSH Terms]	23 398
#2	Prostatic Hyperplasia [Text Word]	28 381
#3	Prostatic Hypertrophy [Text Word]	3 031
#4	Prostatic Adenoma [Text Word]	825
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	29 270
#6	Dutasteride [MeSH Terms]	695
#7	Dutasteride [Text Word]	1 119
#8	#6 OR #7	1 119
#9	Tamsulosin [MeSH Terms]	1 382
#10	Tamsulosin [Text Word]	2 126
#11	#9 OR #10	2 126
#12	#8 AND #11	153
#13	#5 AND #12	134

Tab. 156. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 02.06.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Hyperplasia] explode all trees	1818
#2	Prostatic Hyperplasia	3447
#3	Prostatic Hypertrophy	1578
#4	Prostatic Adenoma	163
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3760
#6	MeSH descriptor: [Dutasteride] explode all trees	241
#7	Dutasteride	502
#8	#6 OR #7	502
#9	MeSH descriptor: [Tamsulosin] explode all trees	549

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#10	Tamsulosin	1490
#11	#9 OR #10	1490
#12	#8 AND #11	119
#13	#5 AND #12	100

Tab. 157. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 02.06.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'prostate hypertrophy'/exp OR 'prostate hypertrophy'	42 051
#2	'dutasteride plus tamsulosin'	146
#3	#1 AND #2	101

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 158. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 02.06.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Prostatic Hyperplasia [MeSH Terms]	23 398
#2	Prostatic Hyperplasia [Text Word]	28 381
#3	Prostatic Hypertrophy [Text Word]	3 031
#4	Prostatic Adenoma [Text Word]	825
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	29 270
#6	Dutasteride [MeSH Terms]	695
#7	Dutasteride [Text Word]	1 119
#8	#6 OR #7	1 119
#9	Tamsulosin [MeSH Terms]	1 382
#10	Tamsulosin [Text Word]	2 126
#11	#9 OR #10	2 126
#12	#8 AND #11	153
#13	#5 AND #12	134

Tab. 159. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 02.06.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Hyperplasia] explode all trees	1818
#2	Prostatic Hyperplasia	3447
#3	Prostatic Hypertrophy	1578

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#4	Prostatic Adenoma	163
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3760
#6	MeSH descriptor: [Dutasteride] explode all trees	241
#7	Dutasteride	502
#8	#6 OR #7	502
#9	MeSH descriptor: [Tamsulosin] explode all trees	549
#10	Tamsulosin	1490
#11	#9 OR #10	1490
#12	#8 AND #11	119
#13	#5 AND #12	100

Tab. 160. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 02.06.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'prostate hypertrophy'/exp OR 'prostate hypertrophy'	42 051
#2	'dutasteride plus tamsulosin'	146
#3	#1 AND #2	101

Identyfikacja badań z zakresu bioekwiwalencji

Tab. 161. Strategia wyszukiwania badań z zakresu bioekwiwalencji w bazie Medline (PubMed), 02.06.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Prostatic Hyperplasia [MeSH Terms]	23 398
#2	Prostatic Hyperplasia [Text Word]	28 381
#3	Prostatic Hypertrophy [Text Word]	3 031
#4	Prostatic Adenoma [Text Word]	825
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	29 270
#6	Dutasteride [MeSH Terms]	695
#7	Dutasteride [Text Word]	1 119
#8	#6 OR #7	1 119
#9	Tamsulosin [MeSH Terms]	1 382
#10	Tamsulosin [Text Word]	2 126
#11	#9 OR #10	2 126
#12	#8 AND #11	153
#13	#5 AND #12	134

Tab. 162. Strategia wyszukiwania badań z zakresu bioekwiwalencji w bazie Cochrane Library, 02.06.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Hyperplasia] explode all trees	1818
#2	Prostatic Hyperplasia	3447
#3	Prostatic Hypertrophy	1578
#4	Prostatic Adenoma	163
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3760
#6	MeSH descriptor: [Dutasteride] explode all trees	241
#7	Dutasteride	502
#8	#6 OR #7	502
#9	MeSH descriptor: [Tamsulosin] explode all trees	549
#10	Tamsulosin	1490
#11	#9 OR #10	1490
#12	#8 AND #11	119
#13	#5 AND #12	100

Tab. 163. Strategia wyszukiwania badań z zakresu bioekwiwalencji w bazie Embase, 02.06.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'prostate hypertrophy'/exp OR 'prostate hypertrophy'	42 051
#2	'dutasteride plus tamsulosin'	146
#3	#1 AND #2	101

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Tab. 164. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
CombAT	Siami 2007	Siami P, Roehrborn CG, Barkin J, Damiao R, Wyczolkowski M, Duggan A, Major-Walker K, Morrill BB; CombAT study group. Combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia and prostate enlargement: the CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) trial rationale and study design. Contemp Clin Trials. 2007 Nov;28(6):770-9. doi: 10.1016/j.cct.2007.07.008. Epub 2007 Aug 2. PMID: 17761460.	Projekt badania
CombAT	Roehrborn 2008	Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. J Urol. 2008 Feb;179(2):616-21; discussion 621. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.084. Epub 2007 Dec 21. Erratum in: J Urol. 2008 Sep;180(3):1191. PMID: 18082216.	Wpływ na objawy ze strony dolnego odcinka układu moczowego - 2-letnie wyniki
CombAT	Chung 2009	Chung BH, Roehrborn CG, Siami P, Major-Walker K, Morrill BB, Wilson TH, Montorsi F. Efficacy and safety of dutasteride, tamsulosin and their combination in a subpopulation of the CombAT study: 2-year results in Asian men with moderate-to-severe BPH. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009;12(2):152-9. doi: 10.1038/pcan.2008.49. Epub 2008 Sep 23. PMID: 18813219.	Subpopulacja azjatycka - 2-letnie wyniki
CombAT	Roehrborn 2009	Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Becher E, Miñana B, Mirone V, Castro R, Wilson T, Montorsi F; CombAT Study Group. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. Eur Urol. 2009 Feb;55(2):461-71. doi: 10.1016/j.eururo.2008.10.037. Epub 2008 Nov 6. PMID: 19013011.	Wpływ charakterystyki wyjściowej na wyniki IPSS - 2-letnie wyniki
CombAT	Barkin 2009	Barkin J, Roehrborn CG, Siami P, Haillot O, Morrill B, Black L, Montorsi F; CombAT Study Group. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. BJU Int. 2009 Apr;103(7):919-26. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08196.x. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19239460.	QoL - 2-letnie wyniki
CombAT	Roehrborn 2010	Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol. 2010 Jan;57(1):123-31. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035. Epub 2009 Sep 19. Erratum in: Eur Urol. 2010 Nov;58(5):801. PMID: 19825505.	Wpływ na wyniki kliniczne - 4-letnie wyniki
CombAT	Becher 2009	Becher E, Roehrborn CG, Siami P, Gagnier RP, Wilson TH, Montorsi F. The effects of dutasteride, tamsulosin, and the combination on storage and voiding in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the Combination of Avodart and Tamsulosin study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009;12(4):369-74. doi: 10.1038/pcan.2009.37. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19901936.	Wpływ na trzymanie moczu i opróżnianie pęcherza - 2-letnie wyniki - post-hoc

CombAT	Montorsi 2010	Montorsi F, Henkel T, Geboers A, Mirone V, Arrosagaray P, Morrill B, Black L. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT study. Int J Clin Pract. 2010 Jul;64(8):1042-51. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02428.x. Epub 2010 May 7. PMID: 20487046.	QoL - 4-lenie wyniki
CombAT	Roehrborn 2011	Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH, Castro R, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. Eur Urol. 2011 Feb;59(2):244-9. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.040. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21093145.	Wpływ na częstość wykonywania biopsji i zapadalność na raka prostaty
CombAT	Roehrborn 2011	Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson TH, Morrill BB, Gagnier RP. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. BJU Int. 2011 Mar;107(6):946-54. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10124.x. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21332630.	Wyniki kliniczne w zależności od charakterystyki wyjściowej - 4-letnie wyniki
CombAT	Montorsi 2011	Montorsi F, Roehrborn C, Garcia-Penit J, Borre M, Roeleveld TA, Alimi JC, Gagnier P, Wilson TH. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. BJU Int. 2011 May;107(9):1426-31. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10129.x. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21348912.	Wpływ na trzymanie moczu i opróżnianie pęcherza - 4-letnie wyniki
CombAT	Haillot 2011	Haillot O, Fraga A, Maciukiewicz P, Pushkar D, Tammela T, Höfner K, Chantada V, Gagnier P, Morrill B. The effects of combination therapy with dutasteride plus tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic BPH: 4-year post hoc analysis of European men in the CombAT study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011 Dec;14(4):302-6. doi: 10.1038/pcan.2011.13. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21502969.	Subpopulacja europejska wpływ na wyniki kliniczne - 4-letnie wyniki - post-hoc
CombAT	Roehrborn 2012	Roehrborn CG, Wilson TH, Black LK. Quantifying the contribution of symptom improvement to satisfaction of men with moderate to severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT trial. J Urol. 2012 May;187(5):1732-8. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.083. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22425127.	Wpływ poprawy objawów na satysfakcję pacjentów - 4-letnie wyniki
CombAT	Chung 2012	Chung BH, Lee SH, Roehrborn CG, Siami PF, Major-Walker K, Wilson TH, Montorsi F; CombAT Study Group. Comparison of the response to treatment between Asian and Caucasian men with benign prostatic hyperplasia: long-term results from the combination of dutasteride and tamsulosin study. Int J Urol. 2012 Nov;19(11):1031-5. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03091.x. Epub 2012 Jul 9. PMID: 22774774.	Porównanie wyników dla subpopulacji azjatyckiej i kaukaskiej
CombAT	Roehrborn 2014	Roehrborn CG, Barkin J, Tubaro A, Emberton M, Wilson TH, Brotherton BJ, Castro R. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. BJU Int. 2014 Apr;113(4):623-35. doi: 10.1111/bju.12500. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24127818.	Wpływ charakterystyki wyjściowej na wyniki IPSS - 4-letnie wyniki
CombAT	Oelke 2014	Oelke M, Roehrborn CG, D'Ancona C, Wilson TH, Castro R, Manyak M. Nocturia improvement in the combination of Avodart(®) and tamsulosin (CombAT) study. World J Urol. 2014 Oct;32(5):1133-40. doi: 10.1007/s00345-014-1296-3. Epub 2014 May 8. PMID: 24804842.	Nokturia
CombAT	NCT00090103	Benign Prostatic Hyperplasia Trial With Dutasteride And Tamsulosin Combination Treatment SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00090103 YR: 2004	Pozycja w bazie badań klinicznych
CombAT	Barkin 2011	Barkin J. Review of dutasteride/tamsulosin fixed-dose combination for the treatment of benign prostatic hyperplasia: Efficacy, safety, and patient acceptability. Patient Preference and Adherence 2011 5 (483-490).	Skuteczność, bezpieczeństwo i akceptowalność

Badania efektywności praktycznej

Tab. 165. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Eisen 2020	Eisen 2020	Eisen C, Lulic Z, Palacios-Moreno JM, Adalig B, Hennig M, Cortes V, Gilg F, Kostev K. Persistence and adherence to dutasteride/tamsulosin fixed-dose versus free-combination alpha blocker/5ARI therapy in patients with benign prostate hyperplasia in Germany. Int J Clin Pharmacol Ther. 2020 Jan;58(1):37-49. doi: 10.5414/CP203549. PMID: 31670653; PMCID: PMC6921277.	Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych - Niemcy

Badania wtórne

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Gacci 2014	Gacci 2014	Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, Maggi M, Zattoni F, Carini M, Novara G. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med. 2014 Jun;11(6):1554-66.	Przegląd i metaanaliza

Badania z zakresu bioekwiwalencji

Tab. 166. Prace włączone do przeglądu - badania z zakresu bioekwiwalencji.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Fossler 2014	Fossler 2014	Fossler MJ, Collins DA, Thompson MM, Nino A, Bianco JJ, Chetty D. Pharmacokinetic bioequivalence studies of a fixed-dose combination of tamsulosin and dutasteride in healthy volunteers. Clin Drug Investig. 2014 May;34(5):335-49. doi: 10.1007/s40261-014-0179-0. PMID: 24615171.	Bioekwiwalencja leku złożonego jednotabletkowego i dwóch oddzielnych leków
NCT02184585	NCT02184585	Comparative Bioavailability of Two Fixed Dose Combination (FDC) Formulations of Dutasteride and Tamsulosin Hydrochloride Relative to Co-administration of Dutasteride With Tamsulosin Hydrochloride in Healthy Male Subjects Under Fed and Fasted States SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02184585	Wyniki w publikacji Burns 2017
NCT02509104	NCT02509104	Bioavailability Study of Fixed Dose Combination (FDC) Dutasteride and Tamsulosin Hydrochloride (HCl) Relative to One Dutasteride and One Tamsulosin HCl Tablet in Healthy Male Subjects SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02509104	Wyniki w publikacji Burns 2017
Burns 2017	Burns 2017	Burns O, Zhu J, Manyak MJ, Ravindranath R, Koosha F, Haque N, Chung S. Relative Bioavailability of Fixed-Dose Combinations of Tamsulosin and Dutasteride: Results From 2 Randomized Trials in Healthy Male Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018 May;7(4):422-434. doi: 10.1002/cpdd.380. Epub 2017 Aug 11. PMID: 28800206.	Wyniki badań: NCT02184585 i NCT02509104, opisujące względną biodostępność terapii skojarzonej tamsulozyny i dutasterydu

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 167. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Arora 2012	Arora 2012	Arora S, Khajuria V, Kohli K, Gupta S, Tandon VR. Efficacy and tolerability of tamsulosin alone and in combination with dutasteride in patients of benign prostatic hyperplasia. JK science. 2012: 14: 3: 134-138.	Niewłaściwa forma podania leku (osobne podanie tamsulozyny i dutasterydu)
CONDUCT	Roehrborn 2015	Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, Calomfirescu N, Brotherton B, Wang F, Palacios JM, Vasylyev A, Manyak MJ. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart(®)) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int. 2015 Sep;116(3):450-9. doi: 10.1111/bju.13033. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25565364.	Niewłaściwy komparator: obserwacja z możliwością rozpoczęcia leczenia tamsulozyną, jeśli objawy nie ustępują
CONDUCT	Roehrborn 2017	Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, Calomfirescu N, Brotherton B, Palacios JM, Vasylyev A, Manyak MJ. Can we use baseline characteristics to assess which men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia at risk of progression will benefit from treatment? A post hoc analysis of data from the 2-year CONDUCT study. World J Urol. 2017 Mar;35(3):421-427. doi: 10.1007/s00345-016-1884-5. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27334136; PMCID: PMC5332489.	Niewłaściwy komparator: obserwacja z możliwością rozpoczęcia leczenia tamsulozyną, jeśli objawy nie ustępują
CONDUCT	NCT01294592	Comparative Efficacy of Dutasteride Plus Tamulosin With Lifestyle Advice Versus Watchful Waiting Plus Lifestyle Advice in the Management of Treatment naïve Men With Moderately Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Enlargement SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01294592	Niewłaściwy komparator: obserwacja z możliwością rozpoczęcia leczenia tamsulozyną, jeśli objawy nie ustępują
CONDUCT	b.d.	Can we use baseline characteristics to assess which men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia at risk of progression will benefit from treatment? A post hoc analysis of data from the 2-year CONDUCT study. World journal of urology. 2017: 35: 3: 421-427.	Niewłaściwy komparator: obserwacja z możliwością rozpoczęcia leczenia tamsulozyną, jeśli objawy nie ustępują
Hong 2010	Hong 2010	Hong SK, Min GE, Ha SB, Doo SH, Kang MY, Park HJ, Yoon CY, Jeong SJ, Byun SS, Lee SE. Effect of the dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride, on serum testosterone and body mass index in men with benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 2010 Apr;105(7):970-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08915.x. Epub 2009 Sep 29. PMID: 19793378.	Niewłaściwa dawka tamsulosyny: 0,2 mg
Joo 2012	Joo 2012	Joo K-J, Sung W-S, Park S-H, Yang W-J, Kim TH. Comparison of alpha-blocker monotherapy and alpha-blocker plus 5alpha-reductase inhibitor combination therapy based on prostate volume for treatment of benign prostatic hyperplasia. Journal of international medical research. 2012; 40: 3: 899-908.	Niewłaściwa dawka tamsulosyny: 0,2 mg
NCT01777269	Roehrborn 2018	Roehrborn CG, Manyak MJ, Palacios-Moreno JM, Wilson TH, Roos EPM, Santos JC, Karanastasis D, Plastino J, Giuliano F, Rosen RC. A prospective randomised placebo-controlled study of the impact of dutasteride/tamsulosin combination therapy on sexual function domains in sexually active men with lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int. 2018 Apr;121(4):647-658. doi: 10.1111/bju.14057. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29044968.	Niewłaściwy komparator: placebo

NCT01777269	Rosen 2019	Rosen RC, Roehrborn CG, Manyak MJ, Palacios-Moreno JM, Wilson TH, Lulic Z, Giuliano F. Evaluation of the impact of dutasteride/tamsulosin combination therapy on libido in sexually active men with lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH): A post hoc analysis of a prospective randomised placebo-controlled study. Int J Clin Pract. 2019 Sep;73(9):1-9. doi: 10.1111/ijcp.13282. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30317693; PMCID: PMC6767409.	Niewłaściwy komparator: placebo
NCT01777269	Roehrborn 2020	Roehrborn CG, Rosen RC, Manyak MJ, Palacios-Moreno JM, Wilson TH, Lulic Z, Giuliano F. Men's Sexual Health Questionnaire score changes vs spontaneous sexual adverse event reporting in men treated with dutasteride/tamsulosin combination therapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A post hoc analysis of a prospective, randomised, placebo-controlled study. Int J Clin Pract. 2020 May;74(5):e13480. doi: 10.1111/ijcp.13480. Epub 2020 Feb 11. PMID: 31927774; PMCID: PMC7187250.	Niewłaściwy komparator: placebo
NCT02058368	Haque 2018	Haque N, Masumori N, Sakamoto S, Ye Z, Yoon SJ, Kuo HC, Brotherton B, Wilson T, Muganurmath C, McLaughlin M, Manyak M. Superiority of dutasteride 0.5 mg and tamsulosin 0.2 mg for the treatment of moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia in Asian men. Int J Urol. 2018 Nov;25(11):944-951. doi: 10.1111/iju.13785. Epub 2018 Sep 9. PMID: 30198102.	Niewłaściwa dawka tamsulosyny: 0,2 mg
NCT02058368	NCT02058368	Study to Compare the Efficacy and Safety of Combination Treatment With Dutasteride and Tamsulosin With Tamsulosin Monotherapy, in Men With Moderate to Severe Benign Prostatic Hyperplasia SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02058368	Niewłaściwa dawka tamsulosyny: 0,2 mg

Badania efektywności praktycznej

Tab. 168. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Lulic 2021	Lulic 2021	Lulic Z, Son H, Yoo SB, Cunnington M, Kapse P, Miller D, Cortes V, Park S, Bhak RH, Duh MS. Free combination of dutasteride plus tamsulosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in South Korea: analysis of drug utilization and adverse events using the National Health Insurance Review and Assessment Service database. BMC Urol. 2021 Dec 21;21(1):178.	Niewłaściwa postać interwencji (leczenie duatsterydem i tamsulosyną w dowolnej kombinacji)
Kalaivani 2020	Kalaivani 2020	Kalaivani R, Saranya P, Manojkumar Raja M. A Comparative Study on Efficacy of Tamsulosin, Finasteride and Combination Therapy in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 2020; 7(6): 1989-1998.	Brak informacji o dawkowaniu leków

Opracowania wtórne

Tab. 169. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Zhou 2019	Zhou 2019	Zhou Z, Cui Y, Wu J, Ding R, Cai T, Gao Z. Meta-analysis of the efficacy and safety of combination of tamsulosin plus dutasteride compared with tamsulosin monotherapy in treating benign prostatic hyperplasia. BMC Urol. 2019 Mar 11;19(1):17. doi: 10.1186/s12894-019-0446-8. PMID: 30871552; PMCID: PMC6419503.	4 z 5 włączonych do metaanaliz badań spełniają kryteria wykluczenia z niniejszej analizy

Badania z zakresu bioekwiwalencji

Tab. 170. Prace wykluczone z przeglądu - badania z zakresu bioekwiwalencji.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
NCT01471678	NCT01471678	Bioavailability of Two Combination Products of Dutasteride (0.5mg) and Tamsulosin Hydrochloride (0.2mg) in Asian Males SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471678	Brak wyników
NCT01254071	NCT01254071	A Study to Determine the Bioavailability of a Fixed Dose Combination Product of Dutasteride (0.5mg) and Tamsulosin Hydrochloride (0.2mg) Relative to Co-administration of the Individual Components in Healthy Male Subjects of North East Asian and Non-Asian Ancestry SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01254071	Brak wyników
NCT01657851	NCT01657851	Bioequivalence - Duodart Against Avodart & Omnic SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01657851	Brak wyników
NCT00537654	NCT00537654	A Study To Compare Giving AVODART And FLOMAX Together Or In A Combination Capsule In The Fed And Fasted State SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00537654	Brak wyników
Ismail 2012	Ismail 2012	Ismail M, Hashim H. Dutasteride/tamsulosin fixed-dose combination for the treatment of benign prostatic enlargement. Drugs of Today 2012 48:1 (17-24).	Brak wyników i wniosków z zakresu bioekwiwalencji
Villapalos-García 2021	Villapalos-García 2021	Villapalos-García G, Zubiaur P, Navares-Gómez M, Saiz-Rodríguez M, Mejía-Abril G, Martín-Vílchez S, Román M, Ochoa D, Abad-Santos F. Effects of Cytochrome P450 and Transporter Polymorphisms on the Bioavailability and Safety of Dutasteride and Tamsulosin. Front Pharmacol. 2021 Oct 7;12:718281. doi: 10.3389/fphar.2021.718281. PMID: 34690761; PMCID: PMC8529037.	Brak wyników i wniosków z zakresu bioekwiwalencji, badanie na zdrowych ochotnikach

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

W toku przygotowania analizy dokonano przeglądu również rejestrów badań klinicznych: międzynarodowego rejestru clinicaltrials.gov oraz europejskiej bazy clinicaltrialsregister.eu. Poszukiwano badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Wykorzystano zapytania: „dutasteride" AND „tamsulosin". Uwzględniano zarówno badania zakończone, jak i w toku, a także niezależnie od dostępności wyników.

clinicaltrials.gov

Tab. 171. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT00090103	Benign Prostatic Hyperplasia Trial With Dutasteride And Tamsulosin Combination Treatment	Dutasteryd + tamsulosyna	Dutasteryd Tamsulosyna	Tak	Antoñanzas 2011 (1) Barkin 2009 (2) Bjerklund Johansen 2012 (3) Black 2009 (4) Chung 2009 (5) Roehrborn 2010 (6) Roehrborn 2011 (7) Roehrborn 2011 (8) Roehrborn 2012 (9) Becher 2009 (10) Montorsi 2011 (11) Montorsi 2010 (12) Haillot 2011 (13) Roehrborn 2008 (14)	Ukończone

(1) Antoñanzas F, Brenes F, Molero JM, Fernández-Pro A, Huerta A, Palencia R, Cozar JM. [Cost-effectiveness of the combination therapy of dutasteride and tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperlasia in Spain]. Actas Urol Esp. 2011 Feb;35(2):65-71. doi: 10.1016/j.acuro.2010.11.008. Epub 2011 Jan 26. Spanish.

(2) Barkin J, Roehrborn CG, Siami P, Haillot O, Morrill B, Black L, Montorsi F; CombAT Study Group. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. BJU Int. 2009 Apr;103(7):919-26. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08196.x. Epub 2009 Feb 23.

(3) Bjerklund Johansen TE, Baker TM, Black LK. Cost-effectiveness of combination therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: a model based on the findings of the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. BJU Int. 2012 Mar;109(5):731-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10511.x. Epub 2011 Sep 20.

(4) Black L, Grove A, Morrill B. The psychometric validation of a US English satisfaction measure for patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. Health Qual Life Outcomes. 2009 Jun 19;7:55. doi: 10.1186/1477-7525-7-55.

(5) Chung BH, Roehrborn CG, Siami P, Major-Walker K, Morrill BB, Wilson TH, Montorsi F. Efficacy and safety of dutasteride, tamsulosin and their combination in a subpopulation of the CombAT study: 2-year results in Asian men with moderate-to-severe BPH. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009;12(2):152-9. doi: 10.1038/pcan.2008.49. Epub 2008 Sep 23.

(6) Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol. 2010 Jan;57(1):123-31. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035. Epub 2009 Sep 19. Erratum in: Eur Urol. 2010 Nov;58(5):801.

(7) Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH, Castro R, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. Eur Urol. 2011 Feb;59(2):244-9. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.040. Epub 2010 Nov 4.

(8) Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson TH, Morrill BB, Gagnier RP. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. BJU Int. 2011 Mar;107(6):946-54. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10124.x. Epub 2011 Feb 18.

(9) Roehrborn CG, Wilson TH, Black LK. Quantifying the contribution of symptom improvement to satisfaction of men with moderate to severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT trial. J Urol. 2012 May;187(5):1732-8. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.083. Epub 2012 Mar 15.

(10) Becher E, Roehrborn CG, Siami P, Gagnier RP, Wilson TH, Montorsi F. The effects of dutasteride, tamsulosin, and the combination on storage and voiding in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the Combination of Avodart and Tamsulosin study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009;12(4):369-74. doi: 10.1038/pcan.2009.37. Epub 2009 Sep 1.

(11) Montorsi F, Roehrborn C, Garcia-Penit J, Borre M, Roeleveld TA, Alimi JC, Gagnier P, Wilson TH. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. BJU Int. 2011 May;107(9):1426-31. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10129.x. Epub 2011 Feb 23.

(12) Montorsi F, Henkel T, Geboers A, Mirone V, Arrosagaray P, Morrill B, Black L. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT study. Int J Clin Pract. 2010 Jul;64(8):1042-51. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02428.x. Epub 2010 May 7.

(13) Haillot O, Fraga A, Maciukiewicz P, Pushkar D, Tammela T, Höfner K, Chantada V, Gagnier P, Morrill B. The effects of combination therapy with dutasteride plus tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic BPH: 4-year post hoc analysis of European men in the CombAT study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011 Dec;14(4):302-6. doi: 10.1038/pcan.2011.13. Epub 2011 Apr 19.

(14) Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. J Urol. 2008 Feb;179(2):616-21; discussion 621. Epub 2007 Dec 21. Erratum in: J Urol. 2008 Sep;180(3):1191.

clinicaltrialsregister.eu

Nie zidentyfikowano badań kwalifikujących się do uwzględnienia w analizie.

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 172. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CombAT	• Mężczyźni w wieku ≥50 lat • Rozpoznanie kliniczne BPH na podstawie wywiadu lekarskiego i badania fizykalnego, w tym DRE • IPSS ≥12 punktów w badaniu przesiewowym • PV ≥30 cm^3 w ocenie TRUS • Całkowity poziom PSA w surowicy ≥1,5 ng/ml podczas badania przesiewowego • Q_{max} >5ml/s i ≤15 ml/s oraz minimalna objętość mikcji ≥125 ml podczas badania przesiewowego (na podstawie dwóch mikcji) • Chęć i zdolność do wyrażenia pisemnej świadomej zgody i przestrzegania procedur badania • Biegła znajomość w mowie i piśmie lokalnego języka z umiejętnością czytania, rozumienia i zapisywania informacji w kwestionariuszach IPSS, BII i PPSM.	• Całkowity poziom PSA >10,0 ng/ml w surowicy podczas badania przesiewowego • Wywiad w kierunku raka prostaty; pacjenci z niejasnym wynikiem USG lub DRE, którzy mieli ujemną biopsję w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania i ze stabilnym poziomem PSA kwalifikują się do udziału w badaniu • Wcześniejsza operacja prostaty lub inne procedury inwazyjne w leczeniu BPH • Wywiad w kierunku elastycznej/sztywnej cystoskopii lub innego oprzyrządowania cewki moczowej w ciągu 7 dni przed wizytą przesiewową • Wywiad w kierunku AUR w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową • Objętość resztkowa po mikcji >250 ml (USG nadłonowe) podczas badania przesiewowego • Stosowanie w przeszłości dowolnego 5ARI, jakichkolwiek leków o właściwościach antyandrogennych lub innych leków mających wpływ na ginekomastię lub mogących wpływać na PV w ciągu 6 miesięcy od historycznej wizyty TRUS lub wizyty przesiewowej i przez całe badanie (inne niż jako lek badany); wcześniejsze stosowanie dutasterydu nie powinno mieć miejsca w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania lub historycznej TRUS; przewlekłe stosowanie metronidazolu jest zabronione • Zastosowanie fitoterapii w laczeniu BPH w ciągu 2 tygodni od wizyty przesiewowej i/lub przewidywanie, że będzie potrzebna fitoterapia w trakcie badania • Stosowanie jakichkolwiek blokerów receptorów α-adrenergicznych w ciągu 2 tygodni od wizyty przesiewowej i/lub przewidywanie, że będą potrzebne jakiekolwiek α-adrenolityki inne niż tamsulosyna podczas badania • Stosowanie jakichkolwiek agonistów receptorów α-adrenergicznych lub leków antycholinergicznych lub cholinergicznych w ciągu 48 godzin przed wszystkimi ocenami uroflometrii

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Wywiad w kierunku niedociśnienia ortostatycznego, zawrotów głowy lub jakichkolwiek innych oznak i objawów ortostazy, które w opinii badacza mogą być zaostrzone przez tamsulosynę i skutkować narażeniem podmiotu na ryzyko urazu

BPH – łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hypertrophy*), DRE - manualne badanie odbytu (ang. *digital rectal examination*), IPSS - International Prostate Symptom Score, PV – objętość prostaty (ang. *prostate volume*), TRUS - badanie ultrasonograficzne przezodbytnicze (ang. *transrectal ultrasound*), PSA - antygen specyficzny dla gruczołu krokowego (ang. *prostate-specific antigen*), Qmax - szczytowy przepływ moczu, BII – BPH impact index, PPSM - Patient Perception of Study Medication, AUR – ostre zatrzymanie moczu (ang. *acute urinary retention*), 5ARI = inhibitory 5-alfa reduktazy (ang. *5α-reductase inhibitors*)

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 173. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [średnia (SD)]	Rasa kaukaska [n (%)]	Łączny wynik I-PSS [średnia (SD)]	Liczba lat od pierwszych LUTS [średnia (SD)]	Objętość prostaty			Poziom PSA w surowicy (ng/ml) [średnia (SD)]	Q_{max} (ml/sec) [średnia (SD)]	Objętość resztkowa po mikcji (ml) [średnia (SD)]	Aktywni seksualnie [n (%)]	Stosujący uprzednio α-bloker [n (%)]	Stosujący uprzednio 5-ARI [n (%)]
						Łączna [średnia (SD)]	Łączna (mediana)	Strefa przejściowa [średnia (SD)]*						
CombAT	Połączenie (n=1610)	66,0 (7,05)	1 421 (88)	16,6 (6,35)	5,4 (5,07)	54,7 (23,51)	48,9	27,7 (20,20)	4,0 (2,05)	10,9 (3,62)	68,1 (66,01)	1 176 (73)	805 (50)	171 (11)
	Dutasteryd (n=1623)	66,0 (6,99)	1 433 (88)	16,4 (6,03)	5,3 (4,69)	54,6 (23,02)	48,4	30,3 (21,02)	3,9 (2,06)	10,6 (3,57)	67,4 (63,49)	1 189 (73)	820 (51)	188 (12)
	Tamsulosyna (n=1611)	66,2 (7,00)	1 405 (87)	16,4 (6,10)	5,4 (4,76)	55,8 (24,18)	49,6	30,5 (24,47)	4,0 (2,08)	10,7 (3,66)	67,7 (65,14)	1 164 (72)	819 (51)	172 (11)
	Wszyscy pacjenci (n=4844)	66,1 (7,01)	4 259 (88)	16,4 (6,16)	5,4 (4,84)	55,0 (23,58)	48,9	29,5 (21,97)	4,0 (2,08)	10,7 (3,62)	67,7 (64,87)	3 529 (73)	2 444 (50)	531 (11)

IPSS = International Prostate Symptom Score; PSA = prostate-specific antigen; Qmax = maximum urinary flow rate; SD = standard deviation.

* W podzbiorze 656 mężczyzn

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 174. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania / Parametr		Moment oceny	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]					
								Brak skuteczności	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Utrata z obserwacji	Wycofanie zgody	Inne
CombAT	Skojarzenie	24. m-c	1610	1610	1610	1610	343 (21)	36 (2,2)	n.d.	154 (9,6)	n.d.	n.d.	82 (5,1)
	Dutasteryd		1623	1623	1623	1623	322 (20)	45 (2,8)	n.d.	108 (6,7)	n.d.	n.d.	74 (4,6)
	Tamsulosyna		1611	1611	1611	1611	357 (22)	53 (3,3)	n.d.	136 (8,4)	n.d.	n.d.	94 (5,8)
	Skojarzenie	48. m-c	1610	1610	1610	1610	497 (31)	53 (3)	29 (2)	211 (13)	53 (3)	114 (7)	37 (2)
	Dutasteryd		1623	1623	1623	1623	530 (33)	71 (4)	29 (2)	185 (11)	71 (4)	160 (10)	37 (2)
	Tamsulosyna		1611	1611	1611	1611	622 (39)	104 (6)	34 (2)	210 (13)	104 (6)	148 (9)	68 (4)

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 175. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe	
Liczba zdarzeń ostrego zatrzymania moczu (AUR) lub operacji gruczołu krokowego związanej z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) we wskazanych okresach czasu.	Przyjmowano, że uczestnik ma AUR, gdy nie jest w stanie oddać moczu i wymaga cewnikowania pęcherza moczowego. Kiedy objawy BPH stają się uciążliwe, może być wymagana operacja. Gdy zdarzenia związane z AUR i BPH zostały zgłoszone lub zidentyfikowane przez uczestnika, zostały one odnotowane w kartotece klinicznej uczestników.
Liczba uczestników z operacją związaną z AUR lub BPH	
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe	
Liczba zdarzeń pierwszej progresji klinicznej BPH w latach 1, 2, 3 i 4	Mierzono czas, w którym wystąpił pierwszy objaw/zdarzenie klinicznej progresji BPH (tj. AUR, nietrzymanie moczu). Podsumowania są oparte na pierwszym zdarzeniu, które wystąpiło po rozpoczęciu leczenia. Czas oceny wynosi od rozpoczęcia leczenia do ostatniej wizyty terapeutycznej każdego uczestnika. Wydarzenia roku 4 obejmują wszystkie te, które mają miejsce w czwartym roku i później.
Liczba uczestników z każdym z pięciu elementów progresji klinicznej BPH	Pięć mierzonych elementów obejmowało pogorszenie objawów, AUR związane z BPH, nietrzymanie moczu związane z BPH, nawracające zakażenia dróg moczowych związane z BPH (UTI) i niewydolność nerek związaną z BPH.
Liczba zdarzeń pogorszenia objawów we wskazanych okresach	Przedstawiono liczbę uczestników z pogorszeniem objawów w skali IPSS (International Prostate Symptom Score) o ≥4 punkty wykazanej w ocenie na dwóch kolejnych wizytach po rozpoczęciu badania. Dane opierają się na pierwszym wystąpieniu zdarzenia po rozpoczęciu leczenia. Wydarzenia roku 4 obejmują wszystko, co wydarzyło się w czwartym roku i później. IPSS to siedmiopunktowy kwestionariusz mierzący poziom objawów ze strony układu moczowego zgłaszany jako wynik całkowity. Każde pytanie ma 6-punktową skalę odpowiedzi (0=brak/wcale do 5=prawie zawsze), z łącznym wynikiem w zakresie 0-35: łagodny (0-7), umiarkowany (8-19) lub ciężki (20-35).
Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii związanej z BPH po rozpoczęciu leczenia	Przyjmowano, że uczestnik ma makroskopowy krwiomocz, gdy w moczu była obecność krwi. Przypadek makroskopowego krwiomoczu był zgłaszany przez uczestnika lub identyfikowany przez badacza podczas wizyty w klinice. Ogólny wskaźnik surowy to liczba uczestników z całkowitej przeanalizowanej liczby, którzy doświadczyli incydentu makroskopowego krwiomoczu wskutek BPH lub niezwiązanego z BPH. Uczestnicy mogą być uwzględnieni w obu kategoriach.
Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii związanej z BPH po rozpoczęciu leczenia	Przyjmowano, że uczestnik ma hematospermię, gdy w nasieniu była obecna krew. Hematospermia może wystąpić w wyniku zapalenia gruczołu krokowego (zakażenia prostaty), raka lub po biopsji prostaty. Zdarzenie hematospermii było zgłaszane przez uczestnika lub zidentyfikowane przez badacza podczas wizyty w klinice. Ogólny wskaźnik surowy to liczba uczestników z całkowitej przeanalizowanej liczby, którzy doświadczyli incydentu hematospermii wskutek BPH lub niezwiązanej z BPH. Uczestnicy mogą być uwzględnieni w obu kategoriach.
Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS) w 12., 24., 36. i 48. miesiącu	IPSS to 7-punktowy kwestionariusz mierzący objawy ze strony układu moczowego. Mierzy poziom objawów ze strony układu moczowego (w tym niepełne opróżnianie, częstotliwość, nieciągłość, parcia naglące, słaby strumień, napięcie i nokturię) zgłaszanych jako całkowity wynik IPSS. Każde z 7 pytań ma 6-punktową skalę odpowiedzi (0=brak/wcale do 5=prawie zawsze) z łącznym wynikiem, który może wynosić od 0-35: łagodny (0-7), umiarkowany (8-19) lub ciężki (20-35). Szacunki opierają się na skorygowanych średnich (najmniejszych kwadratów) z ogólnego modelu liniowego: zmiana w stosunku do wartości wartości początkowej IPSS = leczenie + klaster + wartość początkowa IPSS.
Skorygowana średnia zmiana natężenia przepływu moczu (Q_{max}) w stosunku do wartości początkowej w 12., 24., 36. i 48. miesiącu	Zmierzono maksymalny przepływ moczu (Q_{max}) za pomocą miernika przepływu moczu firmy Medtronic (dawniej Dantec) (modele Urodyn 1000 lub Duet) z filtrem Thompsona. Szacunki są oparte na skorygowanych średnich (najmniejszych kwadratów) z ogólnego modelu liniowego: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej Q_{max} = leczenie + klaster + poziom wyjściowy Q_{max}.

Punkt końcowy	Komentarz
Skorygowana średnia procentowa zmiana objętości prostaty w stosunku do wartości początkowej w 12., 24., 36. i 48. miesiącu	Pomiary objętości gruczołu krokowego prowadzono corocznie za pomocą ultrasonografii przezcewkowej (TRUS). Średnice przednio-tylne, głowowo-ogonowe i poprzeczne prostaty uzyskane za pomocą TRUS obliczają całkowitą objętość prostaty w centymetrach (cc). Procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej = [(stan po wartości początkowej - wartość początkowa)/wartość początkowa] x 100. Szacunki oparto na skorygowanych średnich (najmniejszych kwadratów) z ogólnego modelu liniowego: log (po wartości początkowej/wartość początkowa) + leczenie + skupienie + log (wartość wyjściowa) i są przedstawiane jako zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej.
Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w objętości strefy przejściowej (część prostaty otaczająca proksymalną cewkę moczową) w 12., 24., 36. i 48. miesiącu	Pomiary objętości gruczołu krokowego (PV) prowadzono corocznie za pomocą ultrasonografii przezcewkowej (TRUS). Średnice przednio-tylne, głowowo-ogonowe i poprzeczne prostaty uzyskane za pomocą TRUS obliczają całkowite PV w centymetrach (cc). Wyniki dotyczą pomiarów strefy przejściowej prostaty u niewielkiej podgrupy uczestników. Procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej (BL) = [(po BL - wartość BL)/BL] x 100. Szacunki są oparte na skorygowanych średnich (najmniejszych kwadratów) dla ogólnego modelu liniowego: log(po BL/wartość BL) = leczenie + klaster + log (wartość BL) i są przedstawiane jako zmiana procentowa w stosunku do BL.
Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa w związku z objawami AUR od ostatniej wizyty w ramach badania	Podczas każdej zaplanowanej co 13 tygodni wizyty w klinice badacz miał za zadanie odnotowywać szczegóły wykorzystania opieki zdrowotnej związanego z epizodem AUR. Zarejestrowano odpowiedzi na następujące pytanie: „Czy uczestnik musiał odbyć jakieś nieplanowane wizyty u swojego lekarza rodzinnego (GP)/urologa w związku z objawami AUR od ostatniej wizyty w ramach badania?" Jeśli odpowiedź na pytanie brzmiała „tak", rejestrowano liczbę wizyt.
Liczba odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik poszedłby na wizytę do lekarza rodzinnego/urologa w związku z objawami AUR, gdyby wizyta w ramach badania nie była zaplanowana?"	Podczas każdej zaplanowanej co 13 tygodni wizyty w klinice badacz miał za zadanie odnotowywać szczegóły wykorzystania opieki zdrowotnej związane z epizodem AUR. Zarejestrowano odpowiedzi na następujące pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w sprawie objawów AUR, gdyby ta wizyta w ramach badania klinicznego nie została zaplanowana?". Jeśli odpowiedź na pytanie brzmiała „tak", rejestrowano liczbę odpowiedzi „tak".
Liczba wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa dotyczących operacji związanych z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania	Podczas każdej zaplanowanej co 13 tygodni wizyty w klinice badacz miał za zadanie odnotowywać szczegóły korzystania z opieki zdrowotnej związanej z operacją z powodu BPH. Zarejestrowano odpowiedzi na następujące pytanie: „Czy uczestnik musiał odwiedzić swojego lekarza pierwszego kontaktu/urologa w związku z operacją związaną z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania klinicznego?". Jeśli odpowiedź na pytanie brzmiała „tak", rejestrowano liczbę wizyt.
Liczba odpowiedzi „tak" na pytanie: „Czy uczestnik poszedłby na wizytę do lekarza rodzinnego/urologa w związku z operacją związaną z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania?"	Podczas każdej zaplanowanej co 13 tygodni wizyty w klinice badacz miał za zadanie odnotowywać szczegóły korzystania z opieki zdrowotnej związanej z operacją z powodu BPH. Zarejestrowano odpowiedzi na następujące pytanie: „Czy uczestnik od ostatniej wizyty w ramach badania poszedłby na wizytę u lekarza rodzinnego/urologa w związku z operacją związaną z BPH?". Jeśli odpowiedź na pytanie brzmiała „tak", rejestrowano liczbę odpowiedzi „tak".
Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa, które miałyby miejsce, gdyby nie zaplanowano wizyty w ramach badania (w tym wizyty wynikające z UTI, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.)	Podczas każdej zaplanowanej co 13 tygodni wizyty w klinice badacz miał za zadanie odnotowywać szczegóły wykorzystania opieki zdrowotnej związanego z nieplanowanymi wizytami u lekarza pierwszego kontaktu/urologa. Zarejestrowano odpowiedzi na następujące pytanie: „Czy uczestnik miałby jakieś nieplanowane wizyty u lekarza pierwszego kontaktu/urologa (ambulatoryjne), gdyby nie zaplanowano zaplanowanej wizyty w ramach badania (może to obejmować wizyty wynikające z ZUM, krwiomoczu makroskopowego, UI itp. ?". Jeśli odpowiedź na pytanie brzmiała „tak", rejestrowano liczbę wizyt lekarskich.
Liczba zaplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa (ambulatoryjnych), niezwiązanych z badaniem (w tym wizyt wynikających z ZUM, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.)	Podczas każdej zaplanowanej co 13 tygodni wizyty w klinice badacz miał za zadanie odnotowywać szczegóły wykorzystania opieki zdrowotnej związanego z nieplanowanymi wizytami u lekarza pierwszego kontaktu/urologa. Zarejestrowano odpowiedzi na następujące pytanie: „Czy uczestnik ma umówione jakieś nieplanowane wizyty u lekarza rodzinnego/urologa (ambulatoryjne), niezwiązane z badaniem (może to obejmować wizyty wynikające z ZUM, MN, krwiomoczu makroskopowego itp.?"). Jeśli odpowiedź na pytanie brzmiała „tak", rejestrowano liczbę wizyt lekarskich.
Jakość życia	
Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wyniku w skali BPH Impact Index (BII) w 12., 24., 36. i 48. miesiącu	BII jest kwestionariuszem składającym się z 4 pozycji, zakres punktacji wynosi od 0 (najlepszy) do 12 (najgorszy) dla pytań 1-3 oraz od 0 (najlepszy) do 13 (najgorszy) dla pytania 4. Kwestionariusz ocenia ogólny wpływ BPH na ogólne samopoczucie uczestnika i mierzy aspekty dyskomfortu fizycznego, obaw i niepokoju, na które może wpływać BPH i jego objawy. Wynik BII = suma pytań 1-4.

Punkt końcowy	Komentarz
Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS) w 12., 24., 36. i 48. miesiącu	Wpływ badanego leczenia na BHS oceniano za pomocą trzech kwestionariuszy wypełnianych samodzielnie przez pacjenta: International Prostate Symptom Score (IPSS), BPH Impact Index (BII) oraz Patient Perception of Study Medication (PPSM). Wynik BHS został oparty na kwestionariuszu IPPS i wahał się od 0 (najlepszy) do 6 (najgorszy).
Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 1 (LOCF)	Ten 12-elementowy kwestionariusz (PPSM) został opracowany przez GlaxoSmithKline do użytku w tym badaniu i został zaprojektowany w celu ilościowej oceny spostrzeżeń uczestników i zadowolenia z wpływu leczenia w ramach badania na kontrolę objawów ze strony układu moczowego na początku badania oraz w 3., 6., 9., 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30., 33., 36., 39., 42., 45. i 48. miesiącu. Uczestników poproszono o odpowiedź na następujące pytania: 1. „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób zmieniły się problemy z kontrolowaniem oddawania moczu?" 2. „Jak bardzo jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?" 3. „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, jak zmieniła się siła twojego strumienia moczu?" 4. „Jak bardzo jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na siłę twojego strumienia moczu?". 5. „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, jak postrzegasz zmianę bólu przed oddawaniem moczu?" 6. „Jak bardzo jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?" 7. „Odkąd zacząłeś brać badany lek, jak odczuwasz zmianę bólu podczas oddawania moczu?" 8. „Jak bardzo jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?" 9. „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób uległ zmianie wpływ na problemów ze strony układu moczowego na zdolność do wykonywania zwykłych czynności?" 10. „Jak bardzo jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na twoją zdolność wykonywania zwykłych czynności bez zakłóceń spowodowanych problemami z układem moczowym?" 11. „Ogólnie, jak bardzo jesteś zadowolony z badanego leku i jego wpływu na Twoje problemy z układem moczowym?" 12. „Czy poprosiłbyś swojego lekarza o lek, który otrzymałeś w tym badaniu?"
Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 2 (LOCF)	
Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 3 (LOCF)	
Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 4 (LOCF)	
Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 5 (LOCF)	
Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 6 (LOCF)	
Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 7 (LOCF)	
Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 8 (LOCF)	
Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 9 (LOCF)	
Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 10 (LOCF)	
Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 11 (LOCF)	
Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 12 (LOCF)	
Bezpieczeństwo	
Zgony	Niezależnie od przyczyny
Poważne zdarzenia niepożądane	odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem
	odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w podziale wg klasyfikacji systemów i narządów
Zdarzenia niepożądane inne niż poważne	odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi innymi niż poważne ogółem
	odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi innymi niż poważne w podziale wg klasyfikacji systemów i narządów

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 176. Metodyka badań.

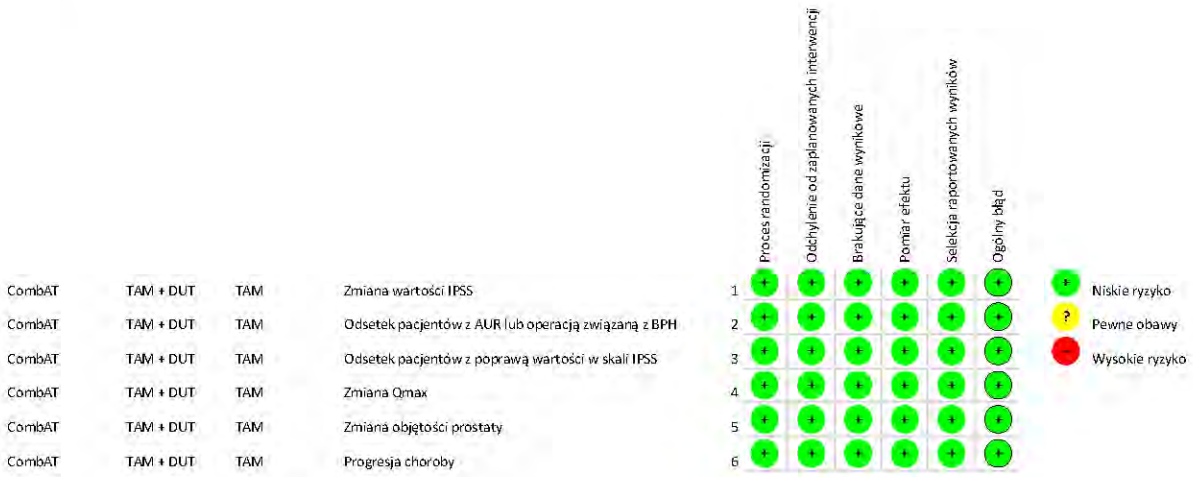
Badanie	CombAT
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy.
Typ badania	Równoległe.
Lokalizacja ośrodków	446 ośrodków w 35 krajach.
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	4844/4844/4844
Czas obserwacji	4 lata
Populacja	Mężczyźni w wieku ≥50 lat z łagodnym przerostem gruczołu krokowego o objawami ze strony dolnego układu moczowego.
Porównywane interwencje	Dutasteryd 0,5 mg raz na dobę i tamsulosyna 0,4 mg raz na dobę doustnie. Dutasteryd 0,5 mg raz na dobę i placebo odpowiadające tamsulosynie doustnie. Tamsulosyna 0,4 mg raz na dobę i placebo odpowiadające dutasterydowi doustnie. Grupa podwójnego placebo nie została uwzględniona, ponieważ 2 monoterapie wykazały skuteczność w badaniach kontrolowanych placebo. Dlatego uznano za nieetyczne leczyć tę grupę pacjentów placebo przez 4 lata.
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany.
Metody statystyczne	Opisane.
Uzasadnienie liczebności próby	Brak.
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline.
Analiza ITT	Tak.
Hipoteza	Superiority.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

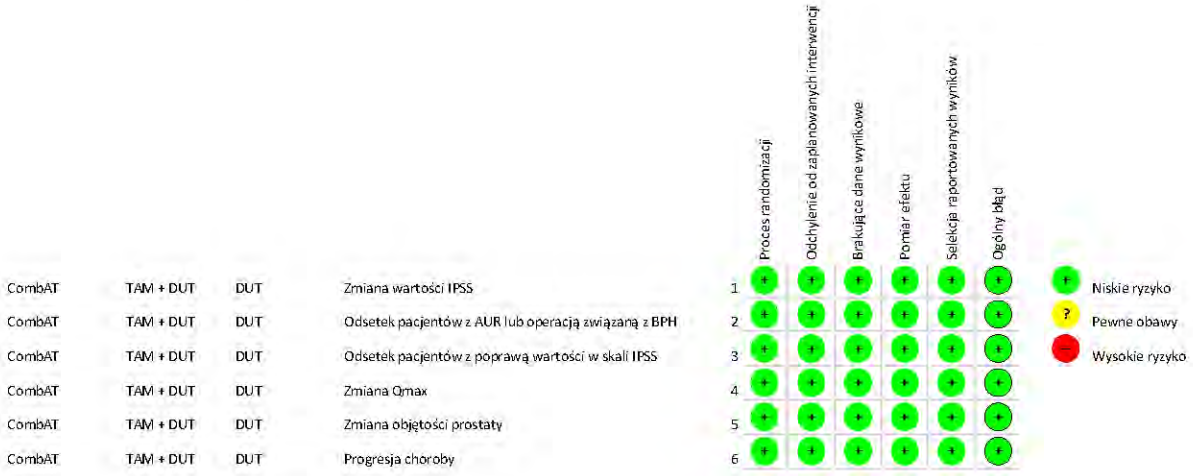
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 7, Rys. 8 oraz Rys. 9przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

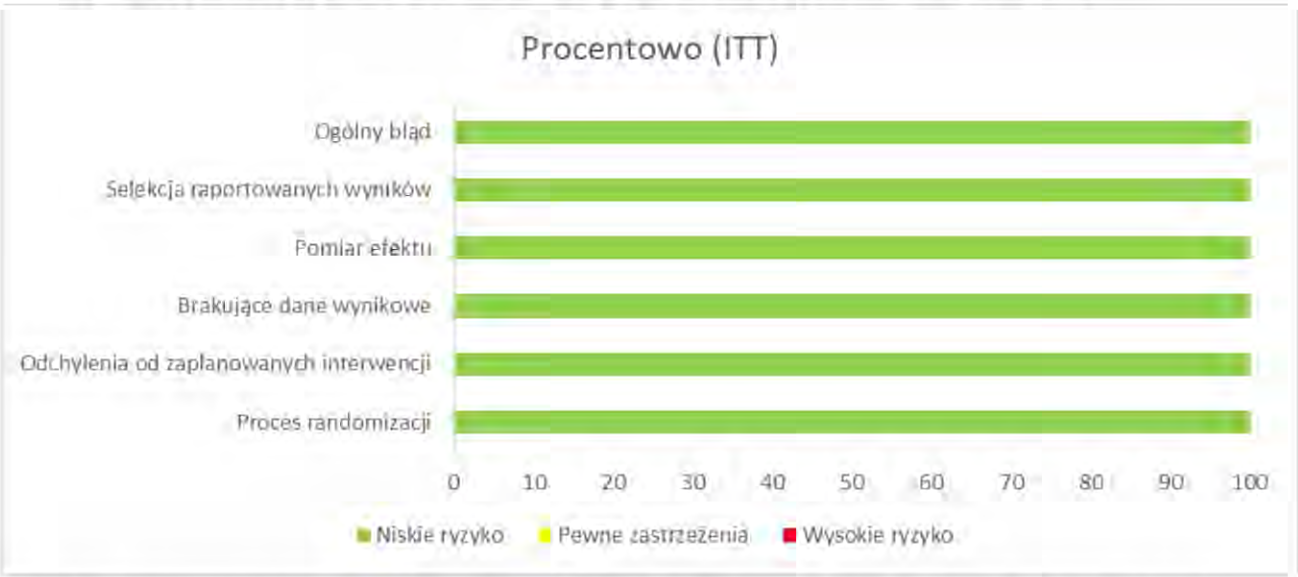
Rys. 7. Ocena ryzyka błędu w skali RoB-2 - badanie CombAT - tamsulosyna + dutasteryd vs tamsulosyna.



Rys. 8. Ocena ryzyka błędu w skali RoB-2 - badanie CombAT - tamsulosyna + dutasteryd vs dutasteryd.



Rys. 9. Ocena ryzyka błędu w skali RoB-2 - badanie CombAT - procentowo.



W Tab. 177. przestawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na obecność błędu systematycznego.

Tab. 177. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
KEYNOTE-590	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepione lub badanie niezaślepione, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezaślepione; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 5%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 5%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane 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.

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR

Tab. 178. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Gacci 2014
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" pytania i kryteria powinny zawierać: 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).	TAK
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: zapytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia/wyłączenia, ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak" powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak" oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn heterogeniczności, uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	NIE
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 strategie 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	CZĘŚCIOWO TAK

Ocena jakości badań wtórnych	Gacci 2014
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.	TAK
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło 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.	NIE
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, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	NIE
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni opisać 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).	CZĘŚCIOWO TAK
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 zgon). Dla odpowiedzi „Tak" autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. **Nierandomizowane badania.**	NIE

Ocena jakości badań wtórnych	Gacci 2014
Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: 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".	NIE
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? **Badania kliniczne z randomizacją.** Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, 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 metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, 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, osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	TAK
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. 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.	NIE
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	NIE

Ocena jakości badań wtórnych	Gacci 2014
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 jakiejkolwiek 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 wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące tendencyjności publikacyjnej (błąd typu „małe badanie") i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	NIE
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	NIE
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 błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu 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 systematyczny ma 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 zapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.	KRYTYCZNIE NISKA

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 179. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 180. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa skojarzenia jednotabletkowego dutasterydu i tamsulosyny (Findarts Duo) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2022.

Na żadnej z wyżej wymienionych stron internetowych nie zidentyfikowano komunikatów na temat bezpieczeństwa terapii produktem Findarts Duo.

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 181. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana wartości IPSS	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1575	-5,60	5,95	1582	-4,50	5,97	-1,10 (-1,52; -0,68)	<0,0001
		2 lata	1575	-6,20	5,95	1582	-4,30	5,97	-1,90 (-2,32; -1,48)	<0,0001
		3 lata	1575	-6,30	6,35	1582	-4,00	6,36	-2,30 (-2,74; -1,86)	<0,0001
		4 lata	1575	-6,30	6,35	1582	-3,80	6,36	-2,50 (-2,94; -2,06)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1575	-5,60	5,95	1592	-4,20	5,98	-1,40 (-1,82; -0,98)	<0,0001
		2 lata	1575	-6,20	5,95	1592	-4,90	5,98	-1,30 (-1,72; -0,88)	<0,0001
		3 lata	1575	-6,30	6,35	1592	-5,20	6,38	-1,10 (-1,54; -0,66)	<0,0001
		4 lata	1575	-6,30	6,35	1592	-5,30	6,38	-1,00 (-1,44; -0,56)	<0,0001
Zmiana wartości podskali IPSS "storage"	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1559	-2,20	2,76	1570	-1,60	2,77	-0,60 (-0,79; -0,41)	<0,0001
		4 lata	1559	-2,30	b.d.	1570	-1,40	b.d.	-0,90 (-1,44; -0,36)	0,0010
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1559	-2,20	2,76	1566	-1,70	2,77	-0,50 (-0,69; -0,31)	<0,0001
		4 lata	1559	-2,30	b.d.	1566	-1,90	b.d.	-0,40 (-0,64; -0,16)	0,0010
Zmiana wartości podskali IPSS "voiding"	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1559	-4,00	3,95	1570	-2,70	3,96	-1,30 (-1,58; -1,02)	<0,0001
		4 lata	1559	-4,00	b.d.	1570	-2,40	b.d.	-1,60 (-2,55; -0,65)	0,0010
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1559	-4,00	3,95	1566	-3,20	3,96	-0,80 (-1,08; -0,52)	<0,0001
		4 lata	1559	-4,00	b.d.	1566	-3,50	b.d.	-0,50 (-0,80; -0,20)	0,0010
Zmiana Qmax	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1477	2,00	4,61	1510	0,90	4,66	1,10 (0,77; 1,43)	<0,0001
		2 lata	1492	2,40	4,64	1519	0,90	4,68	1,50 (1,17; 1,83)	<0,0001
		3 lata	1495	2,60	4,64	1521	0,60	4,68	2,00 (1,67; 2,33)	<0,0001
		4 lata	1495	2,40	5,03	1523	0,70	5,07	1,70 (1,34; 2,06)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1477	2,00	4,61	1482	1,50	4,62	0,50 (0,17; 0,83)	0,0032
		2 lata	1492	2,40	4,64	1501	1,90	4,65	0,50 (0,17; 0,83)	0,0032
		3 lata	1495	2,60	4,64	1504	1,90	4,65	0,70 (0,37; 1,03)	<0,0001
		4 lata	1495	2,40	5,03	1505	2,00	5,04	0,40 (0,04; 0,76)	0,0297

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Procentowa zmiana objętości prostaty	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1411	-24,10	22,54	1451	-1,50	29,33	-22,60 (-24,51; -20,69)	<0,0001
		2 lata	1427	-26,90	23,42	1465	0,00	32,15	-26,90 (-28,95; -24,85)	<0,0001
		3 lata	1430	-27,60	25,71	1468	1,60	36,02	-29,20 (-31,47; -26,93)	<0,0001
		4 lata	1430	-27,30	24,96	1468	4,60	36,02	-31,90 (-34,15; -29,65)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1411	-24,10	22,54	1442	-25,20	22,40	1,10 (-0,55; 2,75)	0,1912
		2 lata	1427	-26,90	23,42	1451	-28,00	23,24	1,10 (-0,60; 2,80)	0,2061
		3 lata	1430	-27,60	25,71	1455	-28,80	25,18	1,20 (-0,66; 3,06)	0,2055
		4 lata	1430	-27,30	24,96	1455	-28,00	24,79	0,70 (-1,12; 2,52)	0,4499
Zmiana objętości w strefie przejściowej	DUT + TAM vs TAM	1 rok	150	-17,20	40,29	160	5,60	51,73	-22,80 (-33,09; -12,51)	<0,0001
		2 lata	153	-23,40	69,64	160	8,70	103,98	-32,10 (-51,63; -12,57)	0,0014
		3 lata	155	-20,90	49,43	162	14,70	74,97	-35,60 (-49,52; -21,68)	<0,0001
		4 lata	155	-17,90	55,40	163	18,20	83,50	-36,10 (-51,60; -20,60)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	150	-17,20	40,29	159	-15,60	42,75	-1,60 (-10,86; 7,66)	0,7351
		2 lata	153	-23,40	69,64	164	-22,80	75,04	-0,60 (-16,53; 15,33)	0,9412
		3 lata	155	-20,90	49,43	164	-26,70	49,94	5,80 (-5,11; 16,71)	0,2981
		4 lata	155	-17,90	55,40	164	-26,50	53,91	8,60 (-3,41; 20,61)	0,1613
Zmiana w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS)	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1575	-1,20	1,19	1583	-1,00	1,19	-0,20 (-0,28; -0,12)	<0,0001
		2 lata	1575	-1,40	1,19	1583	-1,10	1,19	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
		3 lata	1575	-1,50	1,19	1583	-1,10	1,19	-0,40 (-0,48; -0,32)	<0,0001
		4 lata	1575	-1,50	1,19	1583	-1,10	1,19	-0,40 (-0,48; -0,32)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1575	-1,20	1,19	1592	-1,00	1,20	-0,20 (-0,28; -0,12)	<0,0001
		2 lata	1575	-1,40	1,19	1592	-1,10	1,20	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
		3 lata	1575	-1,50	1,19	1592	-1,20	1,20	-0,30 (-0,38; -0,22)	<0,0001
		4 lata	1575	-1,50	1,19	1592	-1,30	1,20	-0,20 (-0,28; -0,12)	<0,0001

Tab. 182. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne binarne.

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Spadek wartości IPSS o ≥25%	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1080/1610 (67,1%)	886/1611 (55,0%)	1,67 (1,45; 1,92)	<0,0001	12,08 (8,74; 15,43)	<0,0001	8,28 (6,48; 11,44)
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1080/1610 (67,1%)	957/1623 (59,0%)	1,42 (1,23; 1,64)	<0,0001	8,12 (4,80; 11,43)	<0,0001	12,32 (8,75; 20,83)
Spadek wartości IPSS o ≥2 punkty	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1240/1610 (77,0%)	1096/1611 (68,0%)	1,57 (1,35; 1,84)	<0,0001	8,99 (5,92; 12,05)	<0,0001	11,13 (8,30; 16,90)
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1240/1610 (77,0%)	1136/1623 (70,0%)	1,44 (1,23; 1,68)	<0,0001	7,02 (3,99; 10,06)	<0,0001	14,24 (9,94; 25,05)
Spadek wartości IPSS o ≥3 punkty	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1159/1610 (72,0%)	999/1611 (62,0%)	1,57 (1,36; 1,83)	<0,0001	9,98 (6,75; 13,21)	<0,0001	10,02 (7,57; 14,82)
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1159/1610 (72,0%)	1055/1623 (65,0%)	1,38 (1,19; 1,61)	<0,0001	6,98 (3,79; 10,18)	<0,0001	14,32 (9,83; 26,38)
Liczba uczestników z pogorszeniem objawów (IPSS)	DUT + TAM vs TAM	1 rok	91/1610 (5,7%)	119/1611 (7,4%)	0,75 (0,57; 1,00)	0,0468	-1,73 (-3,44; -0,03)	0,0460	57,65 (29,08; 3278,59)
		2 lata	23/1610 (1,4%)	49/1611 (3,0%)	0,46 (0,28; 0,76)	0,0025	-1,61 (-2,63; -0,59)	0,0019	62,00 (37,99; 168,47)
		3 lata	14/1610 (0,9%)	42/1611 (2,6%)	0,33 (0,18; 0,60)	0,0003	-1,74 (-2,64; -0,84)	0,0002	57,55 (37,91; 119,49)
		4 lata	11/1610 (0,7%)	19/1611 (1,2%)	0,58 (0,27; 1,22)	0,1477	-0,50 (-1,16; 0,17)	0,1426	-
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	91/1610 (5,7%)	138/1623 (8,5%)	0,64 (0,49; 0,85)	0,0017	-2,85 (-4,62; -1,09)	0,0015	35,08 (21,67; 92,08)
		2 lata	23/1610 (1,4%)	38/1623 (2,3%)	0,60 (0,36; 1,02)	0,0590	-0,91 (-1,85; 0,02)	0,0561	-
		3 lata	14/1610 (0,9%)	23/1623 (1,4%)	0,61 (0,31; 1,19)	0,1473	-0,55 (-1,28; 0,18)	0,1428	-
		4 lata	11/1610 (0,7%)	13/1623 (0,8%)	0,85 (0,38; 1,91)	0,6968	-0,12 (-0,71; 0,47)	0,6964	-
Wzrost wartości Qmax o ≥30%	DUT + TAM vs TAM	2 lata	644/1610 (40,0%)	467/1611 (29,0%)	1,63 (1,41; 1,89)	<0,0001	11,01 (7,75; 14,27)	<0,0001	9,08 (7,01; 12,90)
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	644/1610 (40,0%)	584/1623 (36,0%)	1,19 (1,03; 1,37)	0,0187	4,02 (0,67; 7,36)	0,0185	24,89 (13,59; 148,42)
Wzrost wartości Qmax o ≥3 ml/sek	DUT + TAM vs TAM	2 lata	628/1610 (39,0%)	435/1611 (27,0%)	1,73 (1,49; 2,01)	<0,0001	12,00 (8,78; 15,23)	<0,0001	8,33 (6,57; 11,39)
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	628/1610 (39,0%)	568/1623 (35,0%)	1,19 (1,03; 1,37)	0,0183	4,01 (0,68; 7,34)	0,0181	24,94 (13,63; 146,32)
Progresja kliniczna BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	203/1610 (12,6%)	347/1611 (21,5%)	0,53 (0,43; 0,63)	<0,0001	-8,93 (-11,51; -6,35)	<0,0001	11,20 (8,69; 15,75)
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	203/1610 (12,6%)	289/1623 (17,8%)	0,67 (0,55; 0,81)	<0,0001	-5,20 (-7,67; -2,73)	<0,0001	19,24 (13,04; 36,64)
Pogorszenie objawów o ≥4 punkty w skali IPSS	DUT + TAM vs TAM	4 lata	139/1610 (8,6%)	229/1611 (14,2%)	0,57 (0,46; 0,71)	<0,0001	-5,58 (-7,77; -3,39)	<0,0001	17,92 (12,87; 29,48)
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	139/1610 (8,6%)	212/1623 (13,1%)	0,63 (0,50; 0,79)	0,0001	-4,43 (-6,57; -2,29)	<0,0001	22,58 (15,23; 43,65)
AUR związane z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	26/1610 (1,6%)	82/1611 (5,1%)	0,31 (0,20; 0,48)	<0,0001	-3,48 (-4,71; -2,24)	<0,0001	28,78 (21,22; 44,69)
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	26/1610 (1,6%)	37/1623 (2,3%)	0,70 (0,42; 1,17)	0,1736	-0,66 (-1,62; 0,29)	0,1711	-
	DUT + TAM vs TAM	4 lata	49/1610 (3,0%)	65/1611 (4,0%)	0,75 (0,51; 1,09)	0,1291	-0,99 (-2,27; 0,28)	0,1278	-

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Nietrzymanie moczu związane z BPH	DUT + TAM vs DUT	4 lata	49/1610 (3,0%)	60/1623 (3,7%)	0,82 (0,56; 1,20)	0,3042	-0,65 (-1,90; 0,59)	0,3032	-
Nawracająca UTI lub urosepsa związana z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	3/1610 (0,2%)	5/1611 (0,3%)	0,60 (0,14; 2,51)	0,4842	-0,12 (-0,47; 0,22)	0,4794	-
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	3/1610 (0,2%)	5/1623 (0,3%)	0,60 (0,14; 2,53)	0,4906	-0,12 (-0,46; 0,22)	0,4856	-
Niewydolność nerek związana z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	1/1610 (0,1%)	7/1611 (0,4%)	0,14 (0,02; 1,16)	0,0684	-0,37 (-0,72; -0,03)	0,0336	268,53 (139,69; 3457,12)
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	1/1610 (0,1%)	2/1623 (0,1%)	0,50 (0,05; 5,56)	0,5757	-0,06 (-0,27; 0,15)	0,5677	-
AUR lub operacja prostaty związana z BPH	DUT + TAM vs TAM	1 rok	29/1610 (1,8%)	40/1611 (2,5%)	0,72 (0,44; 1,17)	0,1834	-0,68 (-1,68; 0,32)	0,1814	-
		2 lata	14/1610 (0,9%)	62/1611 (3,8%)	0,22 (0,12; 0,39)	<0,0001	-2,98 (-4,02; -1,94)	<0,0001	33,57 (24,86; 51,66)
		3 lata	15/1610 (0,9%)	44/1611 (2,7%)	0,33 (0,19; 0,60)	0,0003	-1,80 (-2,72; -0,88)	0,0001	55,57 (36,72; 114,21)
		4 lata	67/1610 (4,2%)	191/1611 (11,9%)	0,32 (0,24; 0,43)	<0,0001	-7,69 (-9,55; -5,84)	<0,0001	13,00 (10,47; 17,13)
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	29/1610 (1,8%)	27/1623 (1,7%)	1,08 (0,64; 1,84)	0,7643	0,14 (-0,76; 1,04)	0,7642	-
		2 lata	14/1610 (0,9%)	22/1623 (1,4%)	0,64 (0,33; 1,25)	0,1916	-0,49 (-1,21; 0,24)	0,1875	-
		3 lata	15/1610 (0,9%)	16/1623 (1,0%)	0,94 (0,47; 1,92)	0,8745	-0,05 (-0,73; 0,62)	0,8745	-
		4 lata	67/1610 (4,2%)	84/1623 (5,2%)	0,80 (0,57; 1,11)	0,1726	-1,01 (-2,47; 0,44)	0,1715	-
AUR	DUT + TAM vs TAM	4 lata	35/1610 (2,2%)	109/1611 (6,8%)	0,31 (0,21; 0,45)	<0,0001	-4,59 (-6,01; -3,17)	<0,0001	21,78 (16,64; 31,51)
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	35/1610 (2,2%)	44/1623 (2,7%)	0,80 (0,51; 1,25)	0,3236	-0,54 (-1,60; 0,53)	0,3224	-
Operacja związana z BPH	DUT + TAM vs TAM	4 lata	38/1610 (2,4%)	126/1611 (7,8%)	0,28 (0,20; 0,41)	<0,0001	-5,46 (-6,97; -3,95)	<0,0001	18,31 (14,35; 25,29)
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	38/1610 (2,4%)	56/1623 (3,5%)	0,68 (0,45; 1,03)	0,0667	-1,09 (-2,25; 0,07)	0,0648	-
Liczba biopsji	DUT + TAM vs TAM	4 lata	115/1610 (7,1%)	214/1611 (13,3%)	0,50 (0,40; 0,64)	<0,0001	-6,14 (-8,22; -4,06)	<0,0001	16,28 (12,16; 24,63)
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	115/1610 (7,1%)	143/1623 (8,8%)	0,80 (0,62; 1,03)	0,0806	-1,67 (-3,53; 0,20)	0,0799	-
Liczba diagnoz raka prostaty	DUT + TAM vs TAM	4 lata	37/1610 (2,3%)	63/1611 (3,9%)	0,58 (0,38; 0,87)	0,0091	-1,61 (-2,81; -0,42)	0,0083	62,02 (35,60; 240,45)
	DUT + TAM vs DUT	4 lata	37/1610 (2,3%)	42/1623 (2,6%)	0,89 (0,57; 1,39)	0,5940	-0,29 (-1,35; 0,77)	0,5937	-

Tab. 183. Jakość życia - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Całkowita wartość uzyskana w kwestionariuszu PPSM	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1610	-6,20	7,22	1611	-5,20	7,22	-1,00 (-1,50; -0,50)	0,0001
		4 lata	1610	-6,70	7,62	1611	-4,80	7,63	-1,90 (-2,43; -1,37)	<0,0001
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1610	-6,20	7,22	1623	-4,40	7,25	-1,80 (-2,30; -1,30)	<0,0001
		4 lata	1610	-6,70	7,62	1623	-5,10	7,65	-1,60 (-2,13; -1,07)	<0,0001
Całościowa ocena wg kwestionariusza BII	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1573	-2,10	b.d.	1580	-1,50	b.d.	-0,60 (-1,06; -0,14)	0,0100
		4 lata	1610	-2,20	b.d.	1611	-1,20	b.d.	-1,00 (-1,60; -0,40)	0,0010
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1573	-2,10	b.d.	1591	-1,70	b.d.	-0,40 (-0,64; -0,16)	0,0010
		4 lata	1610	-2,20	b.d.	1623	-1,80	b.d.	-0,40 (-0,64; -0,16)	0,0010
Pyt. 1 BII (dyskomfort fizyczny)	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1573	-0,50	b.d.	1580	-0,40	b.d.	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,0100
		4 lata	1610	-0,52	b.d.	1611	-0,31	b.d.	-0,21 (-0,33; -0,09)	0,0010
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1573	-0,50	b.d.	1591	-0,40	b.d.	-0,10 (-0,16; -0,04)	0,0010
		4 lata	1610	-0,52	b.d.	1623	-0,42	b.d.	-0,10 (-0,17; -0,03)	0,0080
Pyt. 2 BII (obawy)	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1573	-0,60	b.d.	1580	-0,40	b.d.	-0,20 (-0,35; -0,05)	0,0100
		4 lata	1610	-0,58	b.d.	1611	-0,33	b.d.	-0,25 (-0,40; -0,10)	0,0010
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1573	-0,60	b.d.	1591	-0,50	b.d.	-0,10 (-0,16; -0,04)	0,0010
		4 lata	1610	-0,58	b.d.	1623	-0,50	b.d.	-0,08 (-0,14; -0,02)	0,0080
Pyt. 3 BII (poziom kłopotu)	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1573	-0,60	b.d.	1580	-0,50	b.d.	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,0100
		4 lata	1610	-0,66	b.d.	1611	-0,41	b.d.	-0,25 (-0,40; -0,10)	0,0010
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1573	-0,60	b.d.	1591	-0,50	b.d.	-0,10 (-0,16; -0,04)	0,0010
		4 lata	1610	-0,66	b.d.	1623	-0,59	b.d.	-0,07 (-0,12; -0,02)	0,0080
Pyt. 4 (wpływ na codzienne aktywności)	DUT + TAM vs TAM	2 lata	1573	-0,40	b.d.	1580	-0,30	b.d.	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,0100
		4 lata	1610	-0,41	b.d.	1611	-0,19	b.d.	-0,22 (-0,35; -0,09)	0,0010
	DUT + TAM vs DUT	2 lata	1573	-0,40	b.d.	1591	-0,30	b.d.	-0,10 (-0,16; -0,04)	0,0010
		4 lata	1610	-0,41	b.d.	1623	-0,34	b.d.	-0,07 (-0,12; -0,02)	0,0080

Tab. 184. Jakość życia - zmienne binarne.

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Pyt. 1 PPSM	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1281/1685 (76,0%)	1218/1586 (76,8%)	0,96 (0,82; 1,13)	0,6027	-0,77 (-3,68; 2,14)	0,6026	-
		2 lata	1273/1685 (75,5%)	1195/1586 (75,3%)	1,01 (0,86; 1,19)	0,8932	0,20 (-2,75; 3,15)	0,8932	-
		3 lata	1268/1685 (75,3%)	1152/1586 (72,6%)	1,15 (0,98; 1,34)	0,0883	2,62 (-0,39; 5,63)	0,0884	-

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
		4 lata	1278/1685 (75,8%)	1138/1586 (71,8%)	1,24 (1,06; 1,45)	0,0078	4,09 (1,08; 7,11)	0,0078	24,43 (14,07; 92,72)
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1281/1685 (76,0%)	1171/1600 (73,2%)	1,16 (0,99; 1,36)	0,0619	2,84 (-0,14; 5,81)	0,0619	-
		2 lata	1273/1685 (75,5%)	1200/1600 (75,0%)	1,03 (0,88; 1,21)	0,7154	0,55 (-2,40; 3,50)	0,7155	-
		3 lata	1268/1685 (75,3%)	1203/1600 (75,2%)	1,00 (0,86; 1,18)	0,9657	0,06 (-2,89; 3,02)	0,9657	-
		4 lata	1278/1685 (75,8%)	1212/1600 (75,8%)	1,01 (0,86; 1,18)	0,9490	0,10 (-2,83; 3,03)	0,9490	-
Pyt. 2 PPSM	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1224/1587 (77,1%)	1178/1583 (74,4%)	1,16 (0,99; 1,36)	0,0750	2,71 (-0,27; 5,69)	0,0747	-
		2 lata	1261/1587 (79,5%)	1150/1583 (72,6%)	1,46 (1,24; 1,72)	<0,0001	6,81 (3,85; 9,77)	<0,0001	14,68 (10,23; 25,98)
		3 lata	1260/1587 (79,4%)	1120/1583 (70,8%)	1,59 (1,35; 1,87)	<0,0001	8,64 (5,65; 11,64)	<0,0001	11,57 (8,59; 17,71)
		4 lata	1267/1587 (79,8%)	1088/1583 (68,7%)	1,80 (1,53; 2,12)	<0,0001	11,11 (8,09; 14,12)	<0,0001	9,00 (7,08; 12,37)
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1224/1587 (77,1%)	1127/1600 (70,4%)	1,42 (1,21; 1,66)	<0,0001	6,69 (3,64; 9,73)	<0,0001	14,95 (10,27; 27,44)
		2 lata	1261/1587 (79,5%)	1166/1600 (72,9%)	1,44 (1,22; 1,70)	<0,0001	6,58 (3,63; 9,53)	<0,0001	15,19 (10,49; 27,52)
		3 lata	1260/1587 (79,4%)	1167/1600 (72,9%)	1,43 (1,21; 1,68)	<0,0001	6,46 (3,51; 9,41)	<0,0001	15,49 (10,63; 28,51)
		4 lata	1267/1587 (79,8%)	1172/1600 (73,3%)	1,45 (1,23; 1,71)	<0,0001	6,59 (3,65; 9,52)	<0,0001	15,18 (10,51; 27,37)
Pyt. 3 PPSM	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1181/1585 (74,5%)	1105/1585 (69,7%)	1,27 (1,09; 1,48)	0,0026	4,79 (1,68; 7,91)	0,0026	20,86 (12,64; 59,62)
		2 lata	1215/1585 (76,7%)	1057/1585 (66,7%)	1,64 (1,40; 1,92)	<0,0001	9,97 (6,85; 13,09)	<0,0001	10,03 (7,64; 14,60)
		3 lata	1206/1585 (76,1%)	1023/1585 (64,5%)	1,75 (1,50; 2,04)	<0,0001	11,55 (8,39; 14,70)	<0,0001	8,66 (6,80; 11,92)
		4 lata	1202/1585 (75,8%)	1008/1585 (63,6%)	1,80 (1,54; 2,10)	<0,0001	12,24 (9,07; 15,41)	<0,0001	8,17 (6,49; 11,03)
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1181/1585 (74,5%)	1044/1601 (65,2%)	1,56 (1,34; 1,82)	<0,0001	9,30 (6,13; 12,47)	<0,0001	10,75 (8,02; 16,31)
		2 lata	1215/1585 (76,7%)	1070/1601 (66,8%)	1,63 (1,39; 1,90)	<0,0001	9,82 (6,72; 12,93)	<0,0001	10,18 (7,73; 14,89)
		3 lata	1206/1585 (76,1%)	1071/1601 (66,9%)	1,57 (1,35; 1,84)	<0,0001	9,19 (6,07; 12,31)	<0,0001	10,88 (8,12; 16,46)

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
		4 lata	1202/1585 (75,8%)	1086/1601 (67,8%)	1,49 (1,27; 1,74)	<0,0001	8,00 (4,89; 11,11)	<0,0001	12,49 (9,00; 20,44)
Pyt. 4 PPSM	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1154/1583 (72,9%)	1097/1582 (69,3%)	1,19 (1,02; 1,39)	0,0273	3,56 (0,40; 6,71)	0,0271	28,11 (14,90; 249,04)
		2 lata	1203/1583 (76,0%)	1051/1582 (66,4%)	1,60 (1,37; 1,87)	<0,0001	9,56 (6,42; 12,70)	<0,0001	10,46 (7,88; 15,57)
		3 lata	1201/1583 (75,9%)	1039/1582 (65,7%)	1,64 (1,41; 1,92)	<0,0001	10,19 (7,04; 13,34)	<0,0001	9,81 (7,50; 14,20)
		4 lata	1208/1583 (76,3%)	1022/1582 (64,6%)	1,77 (1,51; 2,06)	<0,0001	11,71 (8,56; 14,86)	<0,0001	8,54 (6,73; 11,69)
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1154/1583 (72,9%)	1037/1601 (64,8%)	1,46 (1,26; 1,70)	<0,0001	8,13 (4,92; 11,33)	<0,0001	12,30 (8,82; 20,31)
		2 lata	1203/1583 (76,0%)	1072/1601 (67,0%)	1,56 (1,34; 1,82)	<0,0001	9,04 (5,92; 12,16)	<0,0001	11,07 (8,23; 16,90)
		3 lata	1201/1583 (75,9%)	1075/1601 (67,1%)	1,54 (1,32; 1,80)	<0,0001	8,72 (5,60; 11,84)	<0,0001	11,46 (8,44; 17,85)
		4 lata	1208/1583 (76,3%)	1089/1601 (68,0%)	1,51 (1,30; 1,77)	<0,0001	8,29 (5,19; 11,39)	<0,0001	12,06 (8,78; 19,26)
Pyt. 5 PPSM	DUT + TAM vs TAM	1 rok	556/869 (64,0%)	527/849 (62,1%)	1,09 (0,89; 1,32)	0,4126	1,91 (-2,66; 6,47)	0,4125	-
		2 lata	537/869 (61,8%)	535/849 (63,0%)	0,95 (0,78; 1,15)	0,6017	-1,22 (-5,80; 3,36)	0,6016	-
		3 lata	540/869 (62,1%)	496/849 (58,4%)	1,17 (0,96; 1,42)	0,1153	3,72 (-0,91; 8,34)	0,1150	-
		4 lata	531/869 (61,1%)	489/849 (57,6%)	1,16 (0,95; 1,40)	0,1390	3,51 (-1,14; 8,15)	0,1387	-
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	556/869 (64,0%)	526/901 (58,4%)	1,27 (1,05; 1,53)	0,0157	5,60 (1,07; 10,13)	0,0154	17,85 (9,87; 93,54)
		2 lata	537/869 (61,8%)	526/901 (58,4%)	1,15 (0,95; 1,40)	0,1425	3,42 (-1,14; 7,98)	0,1421	-
		3 lata	540/869 (62,1%)	514/901 (57,0%)	1,24 (1,02; 1,49)	0,0292	5,09 (0,53; 9,66)	0,0288	19,64 (10,35; 189,85)
		4 lata	531/869 (61,1%)	510/901 (56,6%)	1,20 (1,00; 1,46)	0,0545	4,50 (-0,08; 9,08)	0,0541	-
Pyt. 6 PPSM	DUT + TAM vs TAM	1 rok	712/1135 (62,7%)	681/1161 (58,7%)	1,19 (1,00; 1,40)	0,0457	4,07 (0,08; 8,07)	0,0454	24,54 (12,40; 1207,86)
		2 lata	764/1135 (67,3%)	708/1161 (61,0%)	1,32 (1,11; 1,56)	0,0016	6,33 (2,42; 10,24)	0,0015	15,80 (9,76; 41,38)
		3 lata	799/1135 (70,4%)	736/1161 (63,4%)	1,37 (1,15; 1,64)	0,0004	7,00 (3,16; 10,84)	0,0003	14,28 (9,22; 31,60)
		4 lata	810/1135 (71,4%)	739/1161 (63,7%)	1,42 (1,19; 1,70)	0,0001	7,71 (3,90; 11,53)	0,0001	12,96 (8,67; 25,67)
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	712/1135 (62,7%)	672/1223 (54,9%)	1,38 (1,17; 1,63)	0,0001	7,78 (3,82; 11,75)	0,0001	12,85 (8,51; 26,15)
		2 lata	764/1135 (67,3%)	740/1223 (60,5%)	1,34 (1,14; 1,59)	0,0006	6,81 (2,94; 10,67)	0,0006	14,69 (9,37; 34,03)
		3 lata	799/1135 (70,4%)	785/1223 (64,2%)	1,33 (1,12; 1,58)	0,0014	6,21 (2,43; 9,99)	0,0013	16,10 (10,01; 41,12)
		4 lata	810/1135 (71,4%)	792/1223 (64,8%)	1,36 (1,14; 1,61)	0,0006	6,61 (2,85; 10,36)	0,0006	15,14 (9,65; 35,04)

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Pyt. 7 PPSM	DUT + TAM vs TAM	1 rok	550/852 (64,6%)	529/822 (64,4%)	1,01 (0,83; 1,23)	0,9323	0,20 (-4,39; 4,79)	0,9323	-
		2 lata	532/852 (62,4%)	519/822 (63,1%)	0,97 (0,80; 1,18)	0,7679	-0,70 (-5,33; 3,93)	0,7679	-
		3 lata	529/852 (62,1%)	491/822 (59,7%)	1,10 (0,91; 1,34)	0,3232	2,36 (-2,32; 7,03)	0,3231	-
		4 lata	527/852 (61,9%)	483/822 (58,8%)	1,14 (0,94; 1,38)	0,1957	3,10 (-1,59; 7,78)	0,1955	-
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	550/852 (64,6%)	500/889 (56,2%)	1,42 (1,17; 1,72)	0,0004	8,31 (3,73; 12,89)	0,0004	12,03 (7,76; 26,78)
		2 lata	532/852 (62,4%)	508/889 (57,1%)	1,25 (1,03; 1,51)	0,0243	5,30 (0,70; 9,90)	0,0240	18,87 (10,10; 143,11)
		3 lata	529/852 (62,1%)	504/889 (56,7%)	1,25 (1,03; 1,52)	0,0220	5,40 (0,79; 10,00)	0,0217	18,53 (10,00; 126,67)
		4 lata	527/852 (61,9%)	487/889 (54,8%)	1,34 (1,11; 1,62)	0,0028	7,07 (2,45; 11,69)	0,0027	14,14 (8,55; 40,75)
Pyt. 8 PPSM	DUT + TAM vs TAM	1 rok	712/1146 (62,1%)	678/1160 (58,4%)	1,17 (0,99; 1,38)	0,0710	3,68 (-0,31; 7,67)	0,0707	-
		2 lata	763/1146 (66,6%)	708/1160 (61,0%)	1,27 (1,07; 1,51)	0,0056	5,54 (1,63; 9,46)	0,0055	18,03 (10,57; 61,39)
		3 lata	807/1146 (70,4%)	724/1160 (62,4%)	1,43 (1,20; 1,71)	<0,0001	8,01 (4,16; 11,85)	<0,0001	12,49 (8,44; 24,01)
		4 lata	827/1146 (72,2%)	729/1160 (62,8%)	1,53 (1,29; 1,83)	<0,0001	9,32 (5,52; 13,12)	<0,0001	10,73 (7,62; 18,13)
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	712/1146 (62,1%)	655/1224 (53,5%)	1,43 (1,21; 1,68)	<0,0001	8,62 (4,65; 12,58)	<0,0001	11,61 (7,95; 21,49)
		2 lata	763/1146 (66,6%)	730/1224 (59,6%)	1,35 (1,14; 1,59)	0,0005	6,94 (3,06; 10,81)	0,0004	14,41 (9,25; 32,64)
		3 lata	807/1146 (70,4%)	784/1224 (64,1%)	1,34 (1,12; 1,59)	0,0010	6,37 (2,60; 10,14)	0,0009	15,71 (9,87; 38,51)
		4 lata	827/1146 (72,2%)	785/1224 (64,1%)	1,45 (1,22; 1,73)	<0,0001	8,03 (4,29; 11,77)	<0,0001	12,45 (8,50; 23,28)
Pyt. 9 PPSM	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1124/1575 (71,4%)	1084/1580 (68,6%)	1,14 (0,98; 1,33)	0,0912	2,76 (-0,44; 5,95)	0,0909	-
		2 lata	1146/1575 (72,8%)	1049/1580 (66,4%)	1,35 (1,16; 1,57)	0,0001	6,37 (3,17; 9,57)	0,0001	15,70 (10,45; 31,58)
		4 lata	1148/1575 (72,9%)	1008/1580 (63,8%)	1,53 (1,31; 1,77)	<0,0001	9,09 (5,86; 12,32)	<0,0001	11,00 (8,12; 17,06)
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1124/1575 (71,4%)	1027/1593 (64,5%)	1,37 (1,18; 1,60)	<0,0001	6,90 (3,65; 10,14)	<0,0001	14,50 (9,86; 27,37)
		2 lata	1146/1575 (72,8%)	1053/1593 (66,1%)	1,37 (1,18; 1,59)	<0,0001	6,66 (3,46; 9,86)	<0,0001	15,01 (10,14; 28,90)
		4 lata	1148/1575 (72,9%)	1063/1593 (66,7%)	1,34 (1,15; 1,56)	0,0002	6,16 (2,97; 9,35)	0,0002	16,24 (10,70; 33,67)
Pyt. 10 PPSM	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1176/1575 (74,7%)	1114/1580 (70,5%)	1,23 (1,05; 1,44)	0,0089	4,16 (1,05; 7,27)	0,0087	24,04 (13,76; 95,17)

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
		2 lata	1205/1575 (76,5%)	1088/1580 (68,9%)	1,47 (1,26; 1,72)	<0,0001	7,65 (4,55; 10,75)	<0,0001	13,08 (9,31; 21,98)
		3 lata	1210/1575 (76,8%)	1074/1580 (68,0%)	1,56 (1,33; 1,83)	<0,0001	8,85 (5,75; 11,95)	<0,0001	11,30 (8,36; 17,40)
		4 lata	1213/1575 (77,0%)	1043/1580 (66,0%)	1,73 (1,47; 2,02)	<0,0001	11,00 (7,88; 14,13)	<0,0001	9,09 (7,08; 12,70)
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1176/1575 (74,7%)	1073/1593 (67,4%)	1,43 (1,22; 1,67)	<0,0001	7,31 (4,16; 10,46)	<0,0001	13,68 (9,56; 24,04)
		2 lata	1205/1575 (76,5%)	1116/1593 (70,1%)	1,39 (1,19; 1,63)	<0,0001	6,45 (3,38; 9,52)	<0,0001	15,50 (10,50; 29,60)
		3 lata	1210/1575 (76,8%)	1098/1593 (68,9%)	1,49 (1,28; 1,75)	<0,0001	7,90 (4,82; 10,98)	<0,0001	12,66 (9,11; 20,77)
		4 lata	1213/1575 (77,0%)	1123/1593 (70,5%)	1,40 (1,20; 1,64)	<0,0001	6,52 (3,46; 9,58)	<0,0001	15,34 (10,44; 28,86)
Pyt. 11 PPSM	DUT + TAM vs TAM	1 rok	1250*/1574 (79,4%)	1202/1581 (76,0%)	1,22 (1,03; 1,44)	0,0223	3,39 (0,49; 6,29)	0,0221	29,52 (15,90; 205,66)
		2 lata	1279/1574 (81,3%)	1163/1581 (73,6%)	1,56 (1,32; 1,84)	<0,0001	7,70 (4,79; 10,60)	<0,0001	12,99 (9,43; 20,87)
		3 lata	1270/1574 (80,7%)	1119/1581 (70,8%)	1,72 (1,46; 2,04)	<0,0001	9,91 (6,94; 12,88)	<0,0001	10,09 (7,76; 14,42)
		4 lata	1262/1574 (80,2%)	1097/1581 (69,4%)	1,78 (1,52; 2,10)	<0,0001	10,79 (7,78; 13,80)	<0,0001	9,27 (7,25; 12,85)
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	1250*/1574 (79,4%)	1159/1592 (72,8%)	1,44 (1,22; 1,70)	0,0000	6,61 (3,65; 9,58)	0,0000	15,12 (10,44; 27,38)
		2 lata	1279/1574 (81,3%)	1188/1592 (74,6%)	1,47 (1,24; 1,75)	<0,0001	6,63 (3,76; 9,51)	<0,0001	15,07 (10,51; 26,62)
		3 lata	1270/1574 (80,7%)	1188/1592 (74,6%)	1,42 (1,20; 1,68)	<0,0001	6,06 (3,17; 8,96)	<0,0001	16,49 (11,16; 31,55)
		4 lata	1262/1574 (80,2%)	1182/1592 (74,2%)	1,40 (1,19; 1,66)	0,0001	5,93 (3,02; 8,85)	0,0001	16,86 (11,30; 33,14)
Pyt. 12 PPSM	DUT + TAM vs TAM	1 rok	972/1574 (61,8%)	970/1581 (61,4%)	1,02 (0,88; 1,17)	0,8174	0,40 (-3,00; 3,79)	0,8174	-
		2 lata	1027/1574 (65,2%)	952/1581 (60,2%)	1,24 (1,07; 1,43)	0,0035	5,03 (1,66; 8,40)	0,0034	19,87 (11,90; 60,13)
		3 lata	1031/1574 (65,5%)	915/1581 (57,9%)	1,38 (1,20; 1,60)	<0,0001	7,63 (4,24; 11,01)	<0,0001	13,11 (9,08; 23,56)
		4 lata	1003/1574 (63,7%)	874/1581 (55,3%)	1,42 (1,23; 1,64)	<0,0001	8,44 (5,03; 11,85)	<0,0001	11,85 (8,44; 19,89)
	DUT + TAM vs DUT	1 rok	972/1574 (61,8%)	920/1592 (57,8%)	1,18 (1,02; 1,36)	0,0230	3,96 (0,55; 7,38)	0,0228	25,22 (13,55; 181,41)
		2 lata	1027/1574 (65,2%)	955/1592 (60,0%)	1,25 (1,08; 1,45)	0,0022	5,26 (1,89; 8,63)	0,0022	19,01 (11,59; 52,77)

Punkt końcowy	Porównanie	Moment oceny	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
		3 lata	1031/1574 (65,5%)	956/1592 (60,1%)	1,26 (1,09; 1,46)	0,0015	5,45 (2,09; 8,81)	0,0015	18,34 (11,35; 47,86)
		4 lata	1003/1574 (63,7%)	918/1592 (57,7%)	1,29 (1,12; 1,49)	0,0005	6,06 (2,66; 9,46)	0,0005	16,50 (10,58; 37,54)

Pytania w kwestionariuszu PPSM:
1. Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem, odkąd zaczął Pan przyjmować badany lek?
2. W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?
3. Jak zmieniła się siła strumienia moczu od momentu rozpoczęcia przez Pana przyjmowania badanego leku?
4. W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?
5. Jak zmienił się Pana ból przed oddaniem moczu, odkąd zaczął Pan przyjmować badany lek?
6. W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?
7. Jak zmienił się Pana ból podczas oddawania moczu, odkąd zaczął Pan przyjmować badany lek?
8. W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?
9. Jak zmienił się sposób, w jaki Pana problemy z moczem wpływają na zdolność do wykonywania zwykłych czynności, odkąd zaczął Pan przyjmować badany lek?
10. W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na Pana zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłócania zwykłych czynności?
11. W jakim stopniu jest Pan ogólnie zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?
12. Czy poprosiłby Pan swojego lekarza o leki, które otrzymał Pan w tym badaniu?

Wartości uwzględnione w tabeli wskazują liczbę pacjentów, którzy odnotowali jakąkolwiek poprawę/jakąkolwiek satysfakcję w zakresie poszczególnych pytań.

Tab. 185. Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

Punkt końcowy	24 miesiące			48 miesięcy		
	DUT + TAM [n/N (%)]	DUT [n/N (%)]	TAM [n/N (%)]	DUT + TAM [n/N (%)]	DUT [n/N (%)]	TAM [n/N (%)]
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	1047/1610 (65%)	1039/1623 (64%)	1015/1611 (63%)	1175/1610 (73%)	1185/1623 (73%)	1160/1611 (72%)
Jakiekolwiek poważne zdarzenia niepożądane	193/1610 (12%)	195/1623 (12%)	209/1611 (13%)	306/1610 (19%)	341/1623 (21%)	354/1611 (22%)
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem	386/1610 (24%)	292/1623 (18%)	258/1611 (16%)	451/1610 (28%)	341/1623 (21%)	306/1611 (19%)

Punkt końcowy	24 miesiące			48 miesięcy		
	DUT + TAM [n/N (%)]	DUT [n/N (%)]	TAM [n/N (%)]	DUT + TAM [n/N (%)]	DUT [n/N (%)]	TAM [n/N (%)]
Jakiekolwiek poważne zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem	<16/1610 (<1%)	<16/1623 (<1%)	<16/1611 (<1%)	<16/1610 (<1%)	<16/1623 (<1%)	<16/1611 (<1%)
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	161/1610 (10%)	130/1623 (8%)	145/1611 (9%)	209/1610 (13%)	195/1623 (12%)	226/1611 (14%)
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia	81/1610 (5%)	49/1623 (3%)	48/1611 (3%)	97/1610 (6%)	65/1623 (4%)	64/1611 (4%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥1% pacjentów w jakiejkolwiek grupie:						
Dysfunkcja erekcji	119/1610 (7%)	97/1623 (6%)	61/1611 (4%)	145/1610 (9%)	114/1623 (7%)	81/1611 (5%)
Ejakulacja wsteczna	68/1610 (4%)	10/1623 (1%)	18/1611 (1%)	64/1610 (4%)	<16/1623 (<1%)	16/1611 (1%)
Spadek libido	55/1610 (3%)	45/1623 (3%)	27/1611 (2%)	64/1610 (4%)	49/1623 (3%)	32/1611 (2%)
Brak ejakulacji	39/1610 (2%)	8/1623 (1%)	13/1611 (1%)	48/1610 (3%)	<16/1623 (<1%)	<16/1611 (<1%)
Spadek objętości nasienia	29/1610 (2%)	5/1623 (<1%)	13/1611 (1%)	32/1610 (2%)	<16/1623 (<1%)	<16/1611 (<1%)
Brak libido	27/1610 (2%)	21/1623 (1%)	14/1611 (1%)	32/1610 (2%)	16/1623 (1%)	16/1611 (1%)
Zawroty głowy	26/1610 (2%)	11/1623 (1%)	27/1611 (2%)	32/1610 (2%)	<16/1623 (<1%)	32/1611 (2%)
Powiększenie piersi	23/1610 (1%)	29/1623 (2%)	13/1611 (1%)	32/1610 (2%)	32/1623 (2%)	<16/1611 (<1%)
Ból sutka	19/1610 (1%)	10/1623 (1%)	5/1611 (<1%)	16/1610 (1%)	<16/1623 (<1%)	<16/1611 (<1%)
Tkliwość piersi	16/1610 (1%)	16/1623 (1%)	5/1611 (<1%)	16/1610 (1%)	16/1623 (1%)	<16/1611 (<1%)

Aneks 15. Kwestionariusze

Kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Prostaty (IPSS)

Kwestionariusz IPSS jest 7-elementowym kwestionariuszem do samodzielnego wypełniania, przeznaczonym do ilościowej oceny objawów ze strony układu moczowego: Q1, niepełne opróżnianie; Q2, częstotliwość; Q3, przerywany; Q4, pilność; Q5, słaby strumień; Q6, naprężenie; Q7, nokturia. Punktacja może wynosić od 0 do 35: łagodna (0 do 7), umiarkowana (8 do 19) lub ciężka (20 do 35).

01. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie nieopróżnienia pęcherza po zakończeniu oddawania moczu?	ani razu	mniej niż raz na pięć razy	mniej niż połowa razy	połowa razy	więcej niż połowa razy	prawie zawsze	
	0	1	2	3	4	5	
02. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan oddawać ponownie mocz w dwie godziny od ostatniego oddawania moczu?	ani razu	mniej niż raz na pięć razy	mniej niż połowa razy	połowa razy	więcej niż połowa razy	prawie zawsze	
	0	1	2	3	4	5	
03. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca zdarzyło się Panu w czasie jednego oddawania moczu kilka razy kończyć i zaczynać ponownie oddawać mocz?	ani razu	mniej niż raz na pięć razy	mniej niż połowa razy	połowa razy	więcej niż połowa razy	prawie zawsze	
	0	1	2	3	4	5	
04. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie trudności we wstrzymywaniu oddawania moczu?	ani razu	mniej niż raz na pięć razy	mniej niż połowa razy	połowa razy	więcej niż połowa razy	prawie zawsze	
	0	1	2	3	4	5	
05. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie słabego strumienia oddawanego moczu?	ani razu	mniej niż raz na pięć razy	mniej niż połowa razy	połowa razy	więcej niż połowa razy	prawie zawsze	
	0	1	2	3	4	5	
06. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan silnie przeć, aby oddać mocz?	ani razu	mniej niż raz na pięć razy	mniej niż połowa razy	połowa razy	więcej niż połowa razy	prawie zawsze	
	0	1	2	3	4	5	
07. W ciągu ostatniego miesiąca, jak często musiał Pan oddawać mocz w czasie nocy?	ani razu	raz	dwa razy	trzy razy	cztery razy	pięć i więcej razy	
	0	1	2	3	4	5	
08. Gdyby miał Pan resztę życia spędzić z takimi dolegliwościami jak w tej chwili, to jak określiłby Pan swoje samopoczucie?	doskonale	zadowolony	raczej zadowolony	w połowie zadowolony	raczej niezadowolony	nieszczęśliwy	nie do zniesienia
	0	1	2	3	4	5	6

WYNIK (suma punktów) .....

Objawy o niewielkim nasileniu obejmują zakres 0 do 7 punktów,

Objawy o umiarkowanym nasileniu wahają się od 8 do 19.

Suma punktów w granicach 20 do 35 świadczy o znacznym nasileniu objawów.

Kwestionariusz Patient Perception of Study Medication (PPSM)

Kwestionariusz percepcji badanego leku przez pacjenta (PPSM) to 12-elementowy kwestionariusz przeznaczony do ilościowej oceny postrzegania i zadowolenia uczestnika z wpływu leczenia badanego na kontrolę objawów ze strony układu moczowego. Całkowity wynik PPSM waha się od 7 do 49, przy czym wyższe wyniki wskazują na niższą satysfakcję.

WPŁYW NA KONTROLĘ PROBLEMÓW Z MOCZEM (przykłady problemów z oddawaniem moczu mogą obejmować długość oddawania moczu, rozpoczęcie i zakończenie oddawania moczu, częstotliwość oddawania moczu itp.)							
1. Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem, odkąd zaczął Pan przyjmować badany lek?	znaczna poprawa	poprawa	pewna poprawa	brak zmiany	pewne pogorszenie	pogorszenie	znaczne pogorszenie
2. W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?	bardzo zadowolony	zadowolony	w pewnym stopniu zadowolony	neutralnie	w pewnym stopniu niezadowolony	niezadowolony	bardzo niezadowolony
WPŁYW NA SIŁĘ STRUMIENIA MOCZU							
3. Jak zmieniła się siła strumienia moczu od momentu rozpoczęcia przez Pana przyjmowania badanego leku?	znaczna poprawa	poprawa	pewna poprawa	brak zmiany	pewne pogorszenie	pogorszenie	znaczne pogorszenie
4. W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?	bardzo zadowolony	zadowolony	w pewnym stopniu zadowolony	neutralnie	w pewnym stopniu niezadowolony	niezadowolony	bardzo niezadowolony
WPŁYW NA BÓL PRZY ODDAWANIU MOCZU							
5. Jak zmienił się Pana ból przed oddaniem moczu, odkąd zaczął Pan przyjmować badany lek?	znaczna poprawa	poprawa	pewna poprawa	brak zmiany	pewne pogorszenie	pogorszenie	znaczne pogorszenie
6. W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?	bardzo zadowolony	zadowolony	w pewnym stopniu zadowolony	neutralnie	w pewnym stopniu niezadowolony	niezadowolony	bardzo niezadowolony
7. Jak zmienił się Pana ból podczas oddawania moczu, odkąd zaczął Pan przyjmować badany lek?	znaczna poprawa	poprawa	pewna poprawa	brak zmiany	pewne pogorszenie	pogorszenie	znaczne pogorszenie
8. W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?	bardzo zadowolony	zadowolony	w pewnym stopniu zadowolony	neutralnie	w pewnym stopniu niezadowolony	niezadowolony	bardzo niezadowolony
WPŁYW NA CODZIENNE ZAJĘCIA (przykłady zwykłych czynności mogą obejmować spanie, pracę, wypoczynek, podróże itp.)							
9. Jak zmienił się sposób, w jaki Pana problemy z moczem wpływają na zdolność do wykonywania zwykłych czynności, odkąd zaczął Pan przyjmować badany lek?	znaczna poprawa	poprawa	pewna poprawa	brak zmiany	pewne pogorszenie	pogorszenie	znaczne pogorszenie
10. W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na Pana zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłócania zwykłych czynności?	bardzo zadowolony	zadowolony	w pewnym stopniu zadowolony	neutralnie	w pewnym stopniu niezadowolony	niezadowolony	bardzo niezadowolony
OGÓLNA SATYSFAKCJA							

11. W jakim stopniu jest Pan ogólnie zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?	bardzo zadowolony	zadowolony	w pewnym stopniu zadowolony	neutralnie	w pewnym stopniu niezadowolony	niezadowolony	bardzo niezadowolony
12. Czy poprosiłby Pan swojego lekarza o leki, które otrzymał Pan w tym badaniu?	tak		nie		nie jestem pewien		

Kwestionariusz BPH impact index (BII)

BPH Impact Index (BII) to 4-elementowy, samodzielnie przez pacjenta wypełniany kwestionariusz oceniający wpływ problemów moczowych na ogólny stan zdrowia i aktywność. Całkowity wynik waha się od 0 do 13; wyższe wyniki oznaczają zwiększony postrzegany wpływ łagodnego przerostu gruczołu krokowego - objawów z dolnych dróg moczowych na ogólny stan zdrowia.

Q1. Jak duży dyskomfort fizyczny spowodowały u Pana problemy z moczem w ciągu ostatniego miesiąca?	Wcale	Bardzo mały	Pewien	Duży	
	0	1	2	3	
Q2. Jak bardzo martwił się Pan o swoje zdrowie w ciągu ostatniego miesiąca z powodu jakichkolwiek problemów z moczem?	Wcale	Mało	Trochę	Dużo	
	0	1	2	3	
Q3. Ogólnie rzecz biorąc, jak uciążliwe były problemy z oddawaniem moczu w ciągu ostatniego miesiąca?	Wcale	Małą część czasu	Część czasu	Większość czasu	Cały czas
	0	1	3	3	4
Q4. Ile czasu w ciągu ostatniego miesiąca problemy z moczem powstrzymywały Pana od robienia rzeczy, które normalnie Pan robi?	Wcale	Małą część czasu	Część czasu	Większość czasu	Cały czas
	0	1	3	3	4

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) —diagram PRISMA [Moher 2009]. 20

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) — diagram PRISMA [Moher 2009]. 22

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) — diagram PRISMA [Moher 2009]. 23

Rys. 4. Ocena ryzyka błędu w skali RoB-2 - badanie CombAT - tamsulosyna + dutasteryd vs tamsulosyna. 28

Rys. 5. Ocena ryzyka błędu w skali RoB-2 - badanie CombAT - tamsulosyna + dutasteryd vs dutasteryd. 29

Rys. 6. Ocena ryzyka błędu w skali RoB-2 - badanie CombAT - procentowo. 29

Rys. 7. Ocena ryzyka błędu w skali RoB-2 - badanie CombAT - tamsulosyna + dutasteryd vs tamsulosyna. 156

Rys. 8. Ocena ryzyka błędu w skali RoB-2 - badanie CombAT - tamsulosyna + dutasteryd vs dutasteryd. 156

Rys. 9. Ocena ryzyka błędu w skali RoB-2 - badanie CombAT - procentowo. 157

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. 12
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. 14
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. 15
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym. 15
Tab. 5. Charakterystyka opracowań wtórnych. 24
Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. 25
Tab. 7. Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 33
Tab. 8. Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 33
Tab. 9. Spadek wartości IPSS o ≥25% w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 34
Tab. 10. Spadek wartości IPSS o ≥25% w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 34
Tab. 11. Spadek wartości IPSS o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 35
Tab. 12. Spadek wartości IPSS o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 35
Tab. 13. Spadek wartości IPSS o ≥3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 35
Tab. 14. Spadek wartości IPSS o ≥3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 36
Tab. 15. Liczba uczestników z pogorszeniem objawów (IPSS) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 36
Tab. 16. Liczba uczestników z pogorszeniem objawów (IPSS) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 36
Tab. 17. Redukcja w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "storage" - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 37
Tab. 18. Redukcja w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "storage" - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 37
Tab. 19. Redukcja w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "voiding" - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 38
Tab. 20. Redukcja w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "voiding" - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 38
Tab. 21. Zmiana względem wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w pytaniu 7. kwestionariusza IPSS (nokturia) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 38

Tab. 22. Zmiana względem wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w pytaniu 7 kwestionariusza IPSS (nokturia) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 39
Tab. 23. Zmiana względem wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w pytaniu 8. kwestionariusza IPSS - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 39
Tab. 24. Zmiana względem wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w pytaniu 8. kwestionariusza IPSS - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 39
Tab. 25. Skorygowana średnia zmiana natężenia przepływu moczu w stosunku do wartości wyjściowej (Qmax) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 40
Tab. 26. Skorygowana średnia zmiana natężenia przepływu moczu w stosunku do wartości wyjściowej (Qmax) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 40
Tab. 27. Wzrost wartości Qmax o ≥30% w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 41
Tab. 28. Wzrost wartości Qmax o ≥30% w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 41
Tab. 29. Wzrost wartości Qmax o ≥3 ml/sek w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 42
Tab. 30. Wzrost wartości Qmax o ≥3 ml/sek w stosunku do wartości wyjściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 42
Tab. 31. Skorygowana średnia procentowa zmiana objętości prostaty od wartości początkowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 42
Tab. 32. Skorygowana średnia procentowa zmiana objętości prostaty od wartości początkowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 43
Tab. 33. Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w objętości w strefie przejściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 43
Tab. 34. Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w objętości w strefie przejściowej - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 44
Tab. 35. Liczba pacjentów z progresją kliniczną BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 44
Tab. 36. Liczba pacjentów z progresją kliniczną BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 44
Tab. 37. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: pogorszenie objawów o ≥4 punkty w skali IPSS - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 45
Tab. 38. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: pogorszenie objawów o ≥4 punkty w skali IPSS - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 45
Tab. 39. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: AUR związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 46
Tab. 40. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: AUR związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 46
Tab. 41. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: nietrzymanie moczu związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 46
Tab. 42. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: nietrzymanie moczu związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 47

Tab. 43. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: nawracająca UTI lub urosepsa związana z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 47
Tab. 44. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: nawracająca UTI lub urosepsa związana z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 47
Tab. 45. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: niewydolność nerek związana z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 48
Tab. 46. Liczba uczestników z komponentą progresji klinicznej: niewydolność nerek związana z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 48
Tab. 47. Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 48
Tab. 48. Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 49
Tab. 49. Liczba przypadków ostrego zatrzymania moczu (AUR) lub operacji prostaty związanej z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 49
Tab. 50. Liczba przypadków ostrego zatrzymania moczu (AUR) lub operacji prostaty związanej z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 50
Tab. 51. Liczba uczestników z AUR - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 51
Tab. 52. Liczba uczestników z AUR - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 51
Tab. 53. Liczba uczestników z operacją związaną z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 51
Tab. 54. Liczba uczestników z operacją związaną z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 52
Tab. 55. Liczba biopsji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 52
Tab. 56. Liczba biopsji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 52
Tab. 57. Liczba diagnoz raka prostaty - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 53
Tab. 58. Liczba diagnoz raka prostaty - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 53
Tab. 59. Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - ogółem - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 53
Tab. 60. Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - ogółem - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 54
Tab. 61. Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - niezwiązane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 54
Tab. 62. Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - niezwiązane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 54
Tab. 63. Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 55
Tab. 64. Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia - związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 55
Tab. 65. Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - ogółem - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 56

Tab. 66. Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - ogółem - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 56
Tab. 67. Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - niezwiązane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 56
Tab. 68. Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - niezwiązane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 57
Tab. 69. Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 57
Tab. 70. Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - związane z BPH - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 57
Tab. 71. Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa w związku z objawami AUR od ostatniej wizyty w ramach badania - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 58
Tab. 72. Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa w związku z objawami AUR od ostatniej wizyty w ramach badania - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 59
Tab. 73. Liczba odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w związku z objawami AUR, gdyby wizyta w ramach badania nie była zaplanowana"? - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 60
Tab. 74. Liczba odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w związku z objawami AUR, gdyby wizyta w ramach badania nie była zaplanowana"? - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 60
Tab. 75. Liczba wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa dotyczących operacji związanych z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 62
Tab. 76. Liczba wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa dotyczących operacji związanych z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 63
Tab. 77. Liczba odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w związku z operacją związaną z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania?" - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 64
Tab. 78. Liczba odpowiedzi „Tak" na pytanie: „Czy uczestnik złożyłby wizytę swojemu lekarzowi rodzinnemu/urologowi w związku z operacją związaną z BPH od ostatniej wizyty w ramach badania?" - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. ... 64
Tab. 79. Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa, które miałyby miejsce, gdyby nie było zaplanowanej wizyty w ramach badania (w tym wizyty wynikające z UTI, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 66
Tab. 80. Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa, które miałyby miejsce, gdyby nie było zaplanowanej wizyty w ramach badania (w tym wizyty wynikające z UTI, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 67

Tab. 81. Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa (ambulatoryjnych), niezwiązanych z badaniem (w tym wizyt wynikających z ZUM, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 68

Tab. 82. Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa (ambulatoryjnych), niezwiązanych z badaniem (w tym wizyt wynikających z ZUM, UI, makroskopowego krwiomoczu itp.) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd... 69

Tab. 83. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej wartości uzyskanej w kwestionariuszu PPSM - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 70

Tab. 84. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej wartości uzyskanej w kwestionariuszu PPSM - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 70

Tab. 85. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 1 (LOCF) „Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 71

Tab. 86. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 1 (LOCF) „Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 71

Tab. 87. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 1 (LOCF) „Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 72

Tab. 88. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 1 (LOCF) „Jak zmieniła się kontrola nad problemami z moczem odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 72

Tab. 89. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 2 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 73

Tab. 90. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 2 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 73

Tab. 91. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 2 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 74

Tab. 92. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 2 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na kontrolę problemów z moczem?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 75

Tab. 93. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 3 (LOCF) „Jak zmieniła się siła strumienia moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 75

Tab. 94. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 3 (LOCF) „Jak zmieniła się siła strumienia moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 76

Tab. 95. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 3 (LOCF) „Jak zmieniła się siła strumienia moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 76

Tab. 96. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 3 (LOCF) „Jak zmieniła się siła strumienia moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 77

Tab. 97. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 4 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 78

Tab. 98. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 4 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 78

Tab. 99. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 4 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 79

Tab. 100. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 4 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na siłę strumienia moczu?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 79

Tab. 101. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 5 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból przed oddaniem moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 80

Tab. 102. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 5 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból przed oddaniem moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 80

Tab. 103. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 5 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból przed oddaniem moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 81

Tab. 104. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 5 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból przed oddaniem moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 82

Tab. 105. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 6 (LOCF) „W jakim stopniu jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 82

Tab. 106. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 6 (LOCF) „W jakim stopniu jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 83

Tab. 107. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 6 (LOCF) „W jakim stopniu jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 83

Tab. 108. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 6 (LOCF) „W jakim stopniu jesteś zadowolony z wpływu badanego leku na ból przed oddaniem moczu?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 84

Tab. 109. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 7 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból podczas oddawania moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 85

Tab. 110. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 7 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból podczas oddawania moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 85

Tab. 111. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 7 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból podczas oddawania moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmian/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 86

Tab. 112. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 7 (LOCF) „Jak zmienił się twój ból podczas oddawania moczu odkąd zacząłeś przyjmować badany lek?" - brak zmian/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 86

Tab. 113. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 8 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 87

Tab. 114. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 8 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 88

Tab. 115. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 8 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 88

Tab. 116. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 8 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na ból podczas oddawania moczu?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 89

Tab. 117. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 9 (LOCF) „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób zmienił się sposób, w jaki twoje problemy z moczem wpływają na twoją zdolność do wykonywania zwykłych czynności?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 89

Tab. 118. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 9 (LOCF) „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób zmienił się sposób, w jaki twoje problemy z moczem wpływają na twoją zdolność do wykonywania zwykłych czynności?" - jakakolwiek poprawa - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 90

Tab. 119. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 9 (LOCF) „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób zmienił się sposób, w jaki twoje problemy z moczem wpływają na twoją zdolność do wykonywania zwykłych czynności?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 91

Tab. 120. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 9 (LOCF) „Odkąd zacząłeś przyjmować badany lek, w jaki sposób zmienił się sposób, w jaki twoje problemy z moczem wpływają na twoją zdolność do wykonywania zwykłych czynności?" - brak zmiany/jakiekolwiek pogorszenie - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 91

Tab. 121. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 10 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na Pana/Pani zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłóceń ze strony problemów z układem moczowym?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 92

Tab. 122. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 10 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na Pana/Pani zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłóceń ze strony problemów z układem moczowym?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 92

Tab. 123. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 10 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan zadowolony z wpływu badanego leku na Pana/Pani zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłóceń ze strony problemów z układem moczowym?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 93

Tab. 124. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 10 (LOCF) „W jakim stopniu jest Pan

zadowolony z wpływu badanego leku na Pana/Pani zdolność do wykonywania zwykłych czynności bez zakłóceń ze strony problemów z układem moczowym?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 94

Tab. 125. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 11 (LOCF) „Ogólnie, jak bardzo jesteś zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 94

Tab. 126. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 11 (LOCF) „Ogólnie, jak bardzo jesteś zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?" - jakakolwiek satysfakcja - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 95

Tab. 127. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 11 (LOCF) „Ogólnie, jak bardzo jesteś zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 96

Tab. 128. Postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 11 (LOCF) „Ogólnie, jak bardzo jesteś zadowolony z badanego leku i jego wpływu na problemy z moczem?" - neutralnie/jakikolwiek brak satysfakcji - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 96

Tab. 129. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 12 (LOCF) „Czy poprosiłbyś swojego lekarza o lek, który otrzymałeś w tym badaniu?" - tak - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 97

Tab. 130. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 12 (LOCF) „Czy poprosiłbyś swojego lekarza o lek, który otrzymałeś w tym badaniu?" - tak - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 97

Tab. 131. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 12 (LOCF) „Czy poprosiłbyś swojego lekarza o lek, który otrzymałeś w tym badaniu?" - nie/nie jestem pewien - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 98

Tab. 132. Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM): Liczba uczestników ze wskazanymi odpowiedziami na pytanie 12 (LOCF) „Czy poprosiłbyś swojego lekarza o lek, który otrzymałeś w tym badaniu?" - nie/nie jestem pewien - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 98

Tab. 133. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 1. kwestionariusza BII (dyskomfort fizyczny) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 99

Tab. 134. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 1. kwestionariusza BII (dyskomfort fizyczny) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 100

Tab. 135. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 2 kwestionariusza BII (obawy) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 100

Tab. 136. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 2 kwestionariusza BII (obawy) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 100
Tab. 137. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 3. kwestionariusza BII (poziom kłopotu) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 101
Tab. 138. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 3. kwestionariusza BII (poziom kłopotu) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd..... 101
Tab. 139. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 4. kwestionariusza BII (wpływ na codzienne aktywności) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna..... 102
Tab. 140. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 4. kwestionariusza BII (wpływ na codzienne aktywności) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 102
Tab. 141. Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w BPH Impact Index (BII) - dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna. 102
Tab. 142. Skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej w BPH Impact Index (BII) - dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd. 103
Tab. 143. Bezpieczeństwo terapii w 24 tygodniu - dane z bazy clinicaltrials.gov. 106
Tab. 144. Bezpieczeństwo terapii w 48 tygodniu - dane z bazy clinicaltrials.gov. 108
Tab. 145. Skuteczność terapii w badaniu CONDUCT - zmienne ciągłe..... 110
Tab. 146. Skuteczność terapii w badaniu CONDUCT - zmienne binarne.....111
Tab. 147. Bezpieczeństwo i tolerancja w badaniu CONDUCT. 112
Tab. 148. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.11.2021) [*adrreports.eu*]..... 114
Tab. 149. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.11.2021) [*vigiaccess.org*]..... 115
Tab. 150. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej. 120
Tab. 151. Ocena siły dowodów w skali GRADE - krótkoterminowa skuteczność - badanie KEYSTONE-590. 132
Tab. 152. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 02.06.2022. 135
Tab. 153. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 02.06.2022. 135
Tab. 154. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 02.06.2022..... 136
Tab. 155. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 02.06.2022. 136
Tab. 156. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 02.06.2022. 136
Tab. 157. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 02.06.2022. 137

Tab. 158. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 02.06.2022. 137
Tab. 159. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 02.06.2022. 137
Tab. 160. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 02.06.2022..... 138
Tab. 161. Strategia wyszukiwania badań z zakresu bioekwiwalencji w bazie Medline (PubMed), 02.06.2022. 138
Tab. 162. Strategia wyszukiwania badań z zakresu bioekwiwalencji w bazie Cochrane Library, 02.06.2022. 139
Tab. 163. Strategia wyszukiwania badań z zakresu bioekwiwalencji w bazie Embase, 02.06.2022. 139
Tab. 164. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne. 140
Tab. 165. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej..... 142
Tab. 166. Prace włączone do przeglądu - badania z zakresu bioekwiwalencji. 142
Tab. 167. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. 143
Tab. 168. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej..... 144
Tab. 169. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. 144
Tab. 170. Prace wykluczone z przeglądu - badania z zakresu bioekwiwalencji. 145
Tab. 171. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. 146
Tab. 172. Kryteria włączenia i wykluczenia. 148
Tab. 173. Wyjściowe dane demograficzne..... 150
Tab. 174. Przyczyny nieukończenia badania. 151
Tab. 175. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej. 152
Tab. 176. Metodyka badań. 155
Tab. 177. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. 157
Tab. 178. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR..... 159
Tab. 179. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. 163
Tab. 180. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. 163
Tab. 181. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe. 165
Tab. 182. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne binarne. 167
Tab. 183. Jakość życia - zmienne ciągłe. 169
Tab. 184. Jakość życia - zmienne binarne. 170
Tab. 185. Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia..... 175

Bibliografia

Andriole 2010 Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Montorsi F et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med 2010. 362: 1192-1202.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ [Dostęp: 01.10.2020].

Arora 2012 Arora S, Khajuria V, Kohli K, Gupta S, Tandon VR. Efficacy and tolerability of tamsulosin alone and in combination with dutasteride in patients of benign prostatic hyperplasia. JK science. 2012: 14: 3: 134-138.

b.d. Can we use baseline characteristics to assess which men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia at risk of progression will benefit from treatment? A post hoc analysis of data from the 2-year CONDUCT study. World journal of urology. 2017: 35: 3: 421-427.

Barkin 2009 Barkin J, Roehrborn CG, Siami P, Haillot O, Morrill B, Black L, Montorsi F; CombAT Study Group. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. BJU Int. 2009 Apr;103(7):919-26. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08196.x. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19239460.

Barkin 2011 Barkin J. Review of dutasteride/tamsulosin fixed-dose combination for the treatment of benign prostatic hyperplasia: Efficacy, safety, and patient acceptability. Patient Preference and Adherence 2011 5 (483-490).

Barkin 2011 Barkin, J. Review of dutasteride/tamsulosin fixed-dose combination for the treatment of benign prostatic hyperplasia: efficacy, safety, and patient acceptability. Patient Prefer Adherence 2011. 5: 483-490.

Barry 1995 Barry M, Williford W, Chang Y, Machi M, Jones K, Walker-Corkery E et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? J Urol 1995. 154: 1770-1774.

Becher 2009 Becher E, Roehrborn CG, Siami P, Gagnier RP, Wilson TH, Montorsi F. The effects of dutasteride, tamsulosin, and the combination on storage and voiding in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the Combination of Avodart and Tamsulosin study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009;12(4):369-74. doi: 10.1038/pcan.2009.37. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19901936.

Burns 2017 Burns O, Zhu J, Manyak MJ, Ravindranath R, Koosha F, Haque N, Chung S. Relative Bioavailability of Fixed-Dose Combinations of Tamsulosin and Dutasteride: Results From 2 Randomized Trials in Healthy Male Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018 May;7(4):422-434. doi: 10.1002/cpdd.380. Epub 2017 Aug 11. PMID: 28800206.

Chapple 2008 Chapple C, Wein A, Abrams P, Dmochowski, R, Giuliano F, Kaplan S. et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. Eur Urol 2008. 54: 563-569.

Chapple 2013 Chapple, C and Abrams P. Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). In An International Consultation on Male LUTS, 2013. Fukuoka, Japan, 30 September-4 October.

Chuhtai 2012 Chughtai, B, Elterman D, Lee R, Te A and Kaplan S. Experience with the combination of dutasteride and tamsulosin in the long-term management of benign prostatic hyperplasia. Ther Adv Urol 2012. 4: 267-272.

Chung 2009 Chung BH, Roehrborn CG, Siami P, Major-Walker K, Morrill BB, Wilson TH, Montorsi F. Efficacy and safety of dutasteride, tamsulosin and their combination in a

subpopulation of the CombAT study: 2-year results in Asian men with moderate-to-severe BPH. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009;12(2):152-9. doi: 10.1038/pcan.2008.49. Epub 2008 Sep 23. PMID: 18813219.

Chung 2012 Chung BH, Lee SH, Roehrborn CG, Siami PF, Major-Walker K, Wilson TH, Montorsi F; CombAT Study Group. Comparison of the response to treatment between Asian and Caucasian men with benign prostatic hyperplasia: long-term results from the combination of dutasteride and tamsulosin study. Int J Urol. 2012 Nov;19(11):1031-5. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03091.x. Epub 2012 Jul 9. PMID: 22774774.

Crawford 2006 Crawford E, Wilson S, McConnell J, Slawin K, Lieber M, Smith J et al. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. J Urol 2006. 175: 1422-1426; discussion 1426-1427.

Debruyne 1998 Debruyne F, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes W, Delauche-Cavallier M et al. Sustained release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. Eur Urol 1998. 34: 169-175.

Eisen 2020 Eisen C, Lulic Z, Palacios-Moreno JM, Adalig B, Hennig M, Cortes V, Gilg F, Kostev K. Persistence and adherence to dutasteride/tamsulosin fixed-dose versus free-combination alpha blocker/5ARI therapy in patients with benign prostate hyperplasia in Germany. Int J Clin Pharmacol Ther. 2020 Jan;58(1):37-49. doi: 10.5414/CP203549. PMID: 31670653; PMCID: PMC6921277.

EMA 2012 European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf

Emberton 2008 Emberton M, Fitzpatrick J, Garcia-Losa M, Qizilbash N and Djavan B. Progression of benign prostatic hyperplasia: systematic review of the placebo arms of clinical trials. BJU International 2008. 102: 981-986.

FDA 2018 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.

Gacci 2014 Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, Maggi M, Zattoni F, Carini M, Novara G. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med. 2014 Jun;11(6):1554-66.

Geitona 2014 Geitona M, Karabela P, Katsoulis I, Kousoulakou H, Lyberopoulou E, Bitros E et al. Dutasteride plus tamsulosin fixed-dose combination first-line therapy versus tamsulosin monotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a budget impact analysis in the Greek healthcare setting. BMC Urol 2014. 14: 78.

Gratzke 2015 Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake M, Madersbacher S, Mamoulakis C et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol 2015. 67: 1099-1109.

Gravas 2010 Gravas S and Oelke M. Current status of 5alpha-reductase inhibitors in the management of lower urinary tract symptoms and BPH. World J Urol 2010. 28: 9-15.

Haillot 2011 Haillot O, Fraga A, Maciukiewicz P, Pushkar D, Tammela T, Höfner K, Chantada V, Gagnier P, Morrill B. The effects of combination therapy with dutasteride plus tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic BPH: 4-year post hoc analysis of European men in the CombAT study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011 Dec;14(4):302-6. doi: 10.1038/pcan.2011.13. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21502969.

Irwin 2006 Irwin D, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary

tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. 2006. Eur Urol 50: 1306-1314; discussion 1314-1315.

Kalaivani 2020 Kalaivani R, Saranya P, Manojkumar Raja M. A Comparative Study on Efficacy of Tamsulosin, Finasteride and Combination Therapy in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 2020; 7(6): 1989-1998.

Kirby 2003 Kirby R, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary M et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urology 2003. 61: 119-126.

Lepor 1996 Lepor H, Williford W, Barry M, Brawer M, Dixon C, Gormley G et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med 1996. 335: 533-539.

McConnell 2003 McConnell J, Roehrborn C, Bautista O, Andriole G, Dixon C, Kusek J et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003. 349: 2387-2398.

Moher 2009 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.

Montorsi 2010 Montorsi F, Henkel T, Geboers A, Mirone V, Arrosagaray P, Morrill B, Black L. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT study. Int J Clin Pract. 2010 Jul;64(8):1042-51. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02428.x. Epub 2010 May 7. PMID: 20487046.

Montorsi 2011 Montorsi F, Roehrborn C, Garcia-Penit J, Borre M, Roeleveld TA, Alimi JC, Gagnier P, Wilson TH. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. BJU Int. 2011 May;107(9):1426-31. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10129.x. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21348912.

Naslund 2009 Naslund M, Eaddy M, Hogue S, Kruep E and Shah M. Impact of delaying 5-alpha reductase inhibitor therapy in men on alpha-blocker therapy to treat BPH: assessment of acute urinary retention and prostate-related surgery. 2009. Curr Med Res Opin 25: 2663-2669.

NCT00090103 Benign Prostatic Hyperplasia Trial With Dutasteride And Tamsulosin Combination Treatment 2004. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00090103

NCT01294592 Comparative Efficacy of Dutasteride Plus Tamulosin With Lifestyle Advice Versus Watchful Waiting Plus Lifestyle Advice in the Management of Treatment naïve Men With Moderately Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Enlargement. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01294592

Nichol 2009 Nichol M, Knight T, Wu J, Barron R and Penson, D. Evaluating use patterns of and adherence to medications for benign prostatic hyperplasia. J Urol 2009. 181: 2214-2221; discussion 2221-2222.

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. Dostęp online: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych

Oelke 2014 Oelke M, Roehrborn CG, D'Ancona C, Wilson TH, Castro R, Manyak M. Nocturia improvement in the combination of Avodart(®) and tamsulosin (CombAT) study.

World J Urol. 2014 Oct;32(5):1133-40. doi: 10.1007/s00345-014-1296-3. Epub 2014 May 8. PMID: 24804842.

Roehrborn 2008 Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. J Urol. 2008 Feb;179(2):616-21; discussion 621. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.084. Epub 2007 Dec 21. Erratum in: J Urol. 2008 Sep;180(3):1191. PMID: 18082216.

Roehrborn 2009 Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Becher E, Miñana B, Mirone V, Castro R, Wilson T, Montorsi F; CombAT Study Group. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. Eur Urol. 2009 Feb;55(2):461-71. doi: 10.1016/j.eururo.2008.10.037. Epub 2008 Nov 6. PMID: 19013011.

Roehrborn 2010 Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol. 2010 Jan;57(1):123-31. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035. Epub 2009 Sep 19. Erratum in: Eur Urol. 2010 Nov;58(5):801. PMID: 19825505.

Roehrborn 2011 Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH, Castro R, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. Eur Urol. 2011 Feb;59(2):244-9. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.040. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21093145.

Roehrborn 2011 Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson TH, Morrill BB, Gagnier RP. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. BJU Int. 2011 Mar;107(6):946-54. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10124.x. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21332630.

Roehrborn 2012 Roehrborn CG, Wilson TH, Black LK. Quantifying the contribution of symptom improvement to satisfaction of men with moderate to severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT trial. J Urol. 2012 May;187(5):1732-8. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.083. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22425127.

Roehrborn 2014 Roehrborn CG, Barkin J, Tubaro A, Emberton M, Wilson TH, Brotherton BJ, Castro R. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. BJU Int. 2014 Apr;113(4):623-35. doi: 10.1111/bju.12500. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24127818.

Roehrborn 2015 Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, Calomfirescu N, Brotherton B, Wang F, Palacios JM, Vasylyev A, Manyak MJ. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart(®)) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int. 2015 Sep;116(3):450-9. doi: 10.1111/bju.13033. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25565364.

Roehrborn 2017 Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, Calomfirescu N, Brotherton B, Palacios JM, Vasylyev A, Manyak MJ. Can we use baseline characteristics to assess which men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia at risk of progression will benefit from treatment? A post hoc analysis of data from the 2-

year CONDUCT study. World J Urol. 2017 Mar;35(3):421-427. doi: 10.1007/s00345-016-1884-5. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27334136; PMCID: PMC5332489.

Rozporządzenie MZ 2021 Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 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

Schulman 2006 Schulman C, Pommerville P, Höfner K and Wachs B. Long-term therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride is well tolerated in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2006. 97: 73-79; discussion 79-80.

Siami 2007 Siami P, Roehrborn CG, Barkin J, Damiao R, Wyczolkowski M, Duggan A, Major-Walker K, Morrill BB; CombAT study group. Combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia and prostate enlargement: the CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) trial rationale and study design. Contemp Clin Trials. 2007 Nov;28(6):770-9. doi: 10.1016/j.cct.2007.07.008. Epub 2007 Aug 2. PMID: 17761460.

Thompson 2003 Thompson I, Goodman P, Tangen C, Lucia M, Miller G, Ford L et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003. 349: 215-224.

Ustawa refundacyjna 2011 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)

Van Dijk 2006 Van Dijk M, de la Rosette J and Michel M. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs 2006. 66: 287-301.

Van Dulmen 2007 Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R and Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. BMC Health Serv Res 2007. 7: 55.