



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna)**

we wskazaniu:

leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego
rozrostu gruczołu krokowego

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.10.2022

Data ukończenia: 26 stycznia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services Sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Services Sp. z o. o.).

Wykaz wybranych skrótów

5-ARI	inhibitory 5-alfa reduktazy (ang. 5 α -reductase inhibitors)
AB	alfa-blokery
AE	analiza ekonomiczna
AE/AEs	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ARA	antagoniści receptorów alfa-1-adrenergicznych (ang. alpha-adrenoreceptor antagonists)
AUA	American Urological Association
AUR	ostre zatrzymanie moczu (ang. acute urinary retention)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BPH	łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia)
BPO	przeszkody podstępcherzowej (ang. benign prostatic obstruction)
CCA	analiza kosztów-konsekwencji (ang. cost-consequences analysis)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimisation analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost-utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leków ustalona przez Światową Organizację Zdrowia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DHT	dihydrotestosteron
DUT	dutasteryd
EAU	European Association of Urology
EjD	dysfunkcja wytrysku (ang. ejaculation dysfunction)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FDC	kapsułki złożone zawierające dutasteryd/tamsulozynę
HAS	Haute Autorité de Santé
HCI	chlorowodorek
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IPSS	międzynarodowy system punktacji prostaty (ang. International Prostate Score System)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LUTS	dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms)

MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNTB	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to benefit)
NNTH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PPSM	postrzeganie badanego leku przez pacjentów (ang. Patient Perception of Study Medication)
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. Prostate Apecific Antigen)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. Periodic safety update reports)
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
PV	objętość stercza (ang. prostate volume)
PVR	objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. Post-Voided Residual)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
Qmax	zmiana wartości szczytowego natężenia przepływu moczu
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicine Consortium
TAM	tamsulozyna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UI	niemożność utrzymania moczu (ang. Urinary Incontinence)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)

UTI	infekcja dróg moczowych (ang. Urinary Tract Infections)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZUM	zakażenia układu moczowego

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	25
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	25
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	28
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	46
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
4.3. Komentarz Agencji	52

5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.....	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	61
5.4.	Komentarz Agencji.....	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	63
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	66
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	69
6.4.	Komentarz Agencji.....	69
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	70
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	71
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	72
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	74
11.	Kluczowe informacje i wnioski	75
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	80
13.	Źródła.....	83
14.	Załączniki.....	86

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.10.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2067.2022.4.MKO
PLR.4500.2068.2022.5.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Findarts Duo, Dutasteridum + Tamsulosini hydrochloridum, Kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 90, kaps. w butelce, kod GTIN: 05909991438746;
 - Findarts Duo, Dutasteridum + Tamsulosini hydrochloridum, Kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30, kaps. w butelce, kod GTIN: 05909991438715.
 - Wnioskowane wskazanie:
 - leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
-

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

- W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- [redacted]
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted] (90 kapsulek)
 - [redacted] (30 kapsulek)
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.10.2022 r., znak PLR.4500.2067.2022.4.MKO, PLR.4500.2068.2022.5.MKO (data wpływu do AOTMiT 21.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Findarts Duo, Dutasteridum + Tamsulosini hydrochloridum, Kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 90, kaps. w butelce, kod GTIN: 05909991438746;
- Findarts Duo, Dutasteridum + Tamsulosini hydrochloridum, Kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30, kaps. w butelce, kod GTIN: 05909991438715;

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.12.2022 r., znak OT.4230.10.2022.MR.11. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.01.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny (Findarts Duo) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. ██████████ ██████████ Warszawa, lipiec 2022.
- Analiza kliniczna. Skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny (Findarts Duo) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego. ██████████ ██████████ Warszawa, lipiec 2022.
- Analiza ekonomiczna. Skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny (Findarts Duo) w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego. ██████████ ██████████ Warszawa, styczeń 2023.
- Analiza wpływu na budżet. Skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny (Findarts Duo) w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego. ██████████ ██████████ Warszawa, styczeń 2022.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Findarts Duo, Dutasteridum + Tamsulosini hydrochloridum, Kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 90, kaps. w butelce, kod GTIN: 05909991438746; Findarts Duo, Dutasteridum + Tamsulosini hydrochloridum, Kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30, kaps. w butelce, kod GTIN: 05909991438715.
Kod ATC	G04CA52
Substancja czynna	dutasteryd + tamsulozyna Każda kapsułka twarda zawiera 0,5 mg dutasterynu (Dutasteridum) i 0,4 mg chlorowodoru tamsulozyny (Tamsulosini hydrochloridum). <u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu</u> Każda kapsułka twarda zawiera 0,033 mg żółci chinolinowej.
Droga podania	Podanie doustne. Należy poinstruować pacjenta, że powinien połknąć całą kapsułek około 30 minut po tym samym posiłku każdego dnia. Kapsulek nie należy żuć ani otwierać. Kontakt z zawartością kapsułek z dutasterydem, znajdującej się wewnątrz kapsułek twardej, może skutkować podrażnieniem błony śluzowej jamy ustnej.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Findarts Duo jest skojarzeniem dwóch produktów leczniczych: dutasterynu, podwójnego inhibitora 5 alfa reduktazy (5 ARI) i chlorowodoru tamsulozyny, antagonisty receptorów adrenergicznych α_{1a} i α_{1d} . Oba produkty lecznicze mają komplementarny mechanizm działania. Te produkty lecznicze szybko łagodzą objawy choroby, zwiększają przepływ cewkowy i zmniejszają ryzyko ostrego zatrzymania moczu i konieczności zastosowania leczenia chirurgicznego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Dutasteryd hamuje obydwa typy izoenzymów (1 i 2) 5-alfa-reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). DHT jest androgenem, który przede wszystkim odpowiada za powiększenie gruczołu krokowego i rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Tamsulozyna blokuje receptory α_{1a} i α_{1d} -adrenergiczne mięśniówki gładkiej podścieliska gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego. Około 75% receptorów α_1 gruczołu krokowego należy do podtypu α_{1a} .
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.
Dawkowanie	<u>Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Findarts Duo to jedna kapsułka (0,5 mg + 0,4 mg) raz na dobę. W uzasadnionych przypadkach można, w celu uproszczenia dawkowania, zastosować produkt leczniczy Findarts Duo zamiast stosowanego w terapii dwulekowej leczenia skojarzonego dutasterydem i tamsulozyny chlorowodorkiem. Jeśli istnieje uzasadnienie kliniczne można bezpośrednio zamienić monoterapię dutasterydem lub tamsulozyny chlorowodorkiem na stosowanie produktu leczniczego Findarts Duo. <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dutasterynu w skojarzeniu z tamsulozyną. Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasterynu w skojarzeniu z tamsulozyną, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie skojarzenia dutasterynu i tamsulozyny jest przeciwwskazane. <u>Dzieci i młodzież</u> Stosowanie skojarzenia dutasterynu i tamsulozyny jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Źródło: ChPL Findarts Duo

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data decyzji Prezesa URPL o dopuszczeniu Findarts Duo do obrotu: 13.10.2020 r. (procedura wzajemnego uznania).*
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. Benign prostatic hyperplasia - BPH). Zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu (ang. acute urinary retention - AUR) i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu*	<ul style="list-style-type: none"> Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Brak badań stanowiących warunków dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego Findarts Duo. Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego Findarts Duo.

Źródło: ChPL Findarts Duo

*Zgodnie z dokumentami rejestracyjnymi przedstawionymi na portalu: Rejestr Produktów Leczniczych <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 18.01.2023 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Findarts Duo nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Poniższa tabela przedstawia stanowiska Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTM dotyczące oceny produktu leczniczego Duodart (dutasteryd + tamsulozyny chlorowoderek) w analogicznym do wnioskowanego wskazania tj. leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.¹	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością, pod warunkiem wprowadzenia proponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dane kliniczne dotyczące skuteczności łącznego stosowania dutasterydu i tamsulosyny w porównaniu z terapią skojarzoną finasterydem z tamsulosyną są ograniczone. Rada docenia jednak proponowany instrument podziału ryzyka, co sprawia, że stosowanie leku staje się efektywne kosztowo z punktu widzenia płatnika publicznego.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 102/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.²	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Duodart (dutasteryd + tamsulozyny chlorowoderek), kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30 kapsulek, kod EAN 5909990793464, we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u pacjentów z gruczołem krokowym o objętości powyżej 40ml potwierdzonej badaniem USG; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w ramach [REDAKTOWANE] i wydawanie go pacjentom z [REDAKTOWANE] odpłatnością, pod warunkiem [REDAKTOWANE].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe dotyczące skuteczności łącznego stosowania dutasterydu i tamsulosyny w porównaniu z terapią skojarzoną finasterydem z tamsulosyną są ograniczone, jednakże sugerują, że wnioskowana terapia w porównaniu z leczeniem finasteryd + tamsulozyna wiąże się z lepszą redukcją symptomów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i większym zadowoleniem pacjenta. Z uwagi na jednokapsułkową postać preparatu, wnioskowane leczenie może także wpłynąć na wyższy compliance i lepsze wyniki leczenia. Ponadto, [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], stosowanie leku staje się efektywne kosztowo z punktu widzenia płatnika publicznego.</p>

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/125/SRP/U_23_399_130812_stanowisko_164_Duodart.pdf [dostęp: 30.12.2022 r.]

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/125/REK/RP_102_2013_Duodart.pdf [dostęp: 30.12.2022 r.]

	W związku z powyższym, w ocenie Prezesa Agencji, finansowanie ze środków publicznych terapii złożonej dutasteryd + tamsulozyna w przedmiotowym wskazaniu jest zasadne.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/2011 z dnia 17 stycznia 2011 r.³	Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Duodart (dutasteride + tamsulosin hydrochloride) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Uzasadnienie stanowiska: Zdaniem Rady, preparat złożony Duodart nie wnosi istotnego postępu w terapii pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, a jego finansowanie wiązałoby się z istotnym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego. Wzrost ten może być większy niż przewidywany w przedstawionych analizach, w przypadku stosowania preparatu w populacji pacjentów bez jednoznacznych wskazań do stosowania terapii łączonej, obejmującej inhibitor 5- α -reduktazy i α -adrenolityk.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] (90 kapsułek) [redacted] (30 kapsułek)
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Findarts Duo obejmuje leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. Benign prostatic hyperplasia - BPH) oraz zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu (ang. acute urinary retention - AUR) i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Findarts Duo.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

[redacted]

Grupa limitowa

[redacted]

³http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-01-2011-Duodart/Stanowisko_RK_AOTM_1_2011_Duodart.pdf [dostęp: 09.01.2023 r.]

⁴ Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 13 września 2022 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20220001952/O/D20221952.pdf> [dostęp: 18.01.2023 r.]

Dodatkowo w kwestii proponowanej ceny zbytu netto warto zaznaczyć, że zgodnie z danymi przedstawionymi na portalu OSOZ.pl⁵ średnia cena rynkowa produktu leczniczego Findarts Duo, kaps. twarde (but.) wynosi 29,35 PLN i 77,32 PLN odpowiednio dla opak. zawierającego 30 kaps. i 90 kaps.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

N40 Rozrost gruczołu krokowego

N40.1 Rozrost gruczolakowłóknisty (gruczołu krokowego)

N40.3 Powiększenie (łagodne) (gruczołu krokowego)

N40.6 Przerost (łagodny) (gruczołu krokowego)

Źródło: <http://leksykon.com.pl/icd.html?a=searchIcd&pos=0&psize=50&cmn=rozrost+gruczo%C5%82u+krokowego#icd-N.html|icd-N40.html> [dostęp: 29.12.2022 r.]

Definicja

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia, BPH) polega na przeroście elementów gruczołowych i zrębu strefy przejściowej. Rozrost strefy przejściowej powoduje powstanie płatów bocznych gruczolaka, natomiast rozrost strefy środkowej prowadzi do powstania płata środkowego gruczolaka stercza. Strefa obwodowa i spoidło przednie są spychane wówczas na zewnątrz i stanowią torebkę chirurgiczną gruczolaka stercza.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest wynikiem trzech różnych procesów patologicznych:

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

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

⁵ Zgodnie z informacjami podanymi na portalu: Dane o sprzedaży produktów i średnich cenach pochodzą z kilku tysięcy aptek z całego kraju, regularnie dostarczających raporty związane ze sprzedażą, zakupem oraz obrotem produktami (Apteczny Bank Danych). <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj> [dostęp: 18.01.2023 r.]

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

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

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

Objawy związane z opróżnianiem pęcherza moczowego spowodowane są powiększeniem się gruczołu krokowego oraz zwiększeniem napięcia mięśni gładkich szyi pęcherza moczowego, sterczowego odcinka cewki, gruczołu krokowego oraz jego torebki w wyniku pobudzenia receptorów α_1 -adrenergicznych.

Rokowanie

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

Źródło: OT.4330.7.2020

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. APD Wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby pacjentów stosujących jednocześnie dutasteryd i tamsulozynę (terapia skojarzona) w latach 2018-2021 wraz z kosztami refundacji tych substancji

W realizacji przyjęto założenia:

- dotyczące stosowania skojarzenia, które ze względu na realne możliwości realizacji recept określono jako wykupienie recepty na TAM oraz DUT w okresie półrocznym (120/180 DDD na recepcie) - Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, 2120, z 2022 r. poz. 830, 974, 1095, 1344) Art. 96a pkt 2: lekarz (...) może przepisać dla jednego pacjenta jednorazowo maksymalnie: (...) na jednej recepcie w postaci papierowej ilość produktu leczniczego nie może przekraczać ilości niezbędnej do 120-dniowego stosowania; pkt 7a: w przypadku realizacji recepty elektronicznej: jednorazowo pacjent może otrzymać maksymalnie ilość produktu leczniczego (...) niezbędną pacjentowi do 180-dniowego okresu stosowania (...);
- dotyczące zakresu numerów EAN do analizy – uwzględniono listę produktów prowadzoną przez Centrum eZdrowia (Rejestr Produktów Leczniczych), zgodnie z Art. 44 ustawy o refundacji (Dz.U. z 2021 r. poz. 523, 1292, 1559, 2054, 2120.) ust. 1 osoba wydająca leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne objęte refundacją ma obowiązek poinformować świadczeniobiorcę o możliwości nabycia leku objętego refundacją, innego niż lek przepisany na recepcie, o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce, postaci farmaceutycznej, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych, i o tym samym wskazaniu terapeutycznym, którego cena detaliczna nie przekracza limitu finansowania ze środków publicznych oraz ceny detalicznej leku przepisanego na recepcie. Apteka ma obowiązek zapewnić

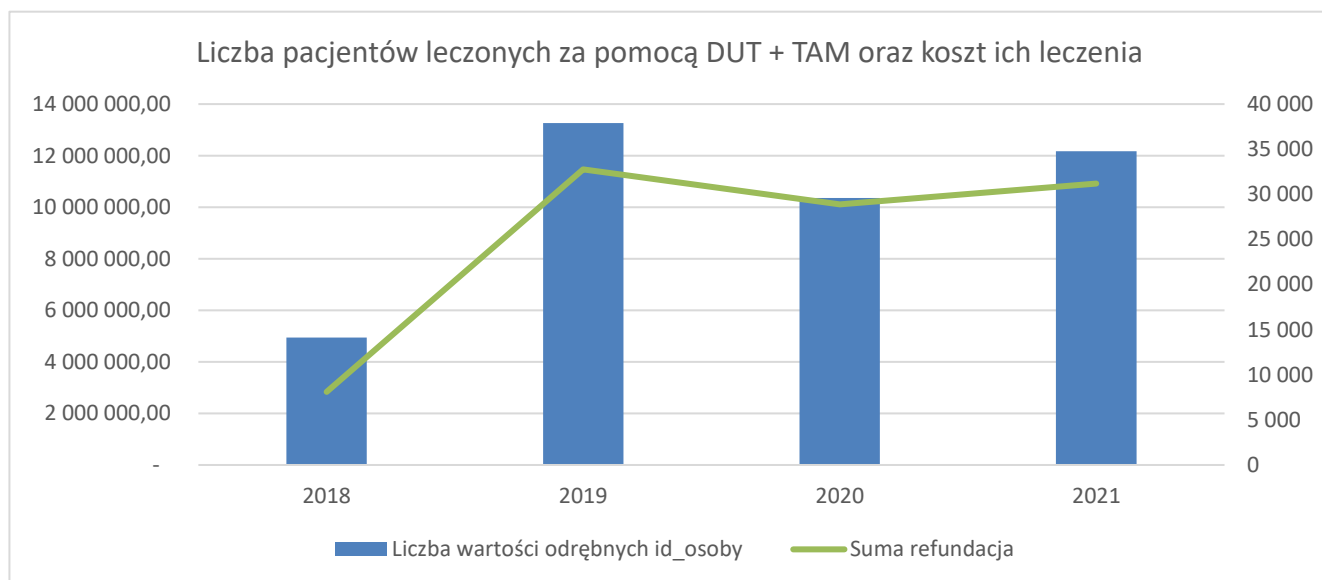
dostępność tego leku; oraz ust. 2b osoba wydająca leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne objęte refundacją może na żądanie świadczeniobiorcy, po uprzednim spełnieniu obowiązku, o którym mowa w ust. 1, wydać lek nieobjęty refundacją, inny niż lek przepisany na receptę, o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce oraz o postaci farmaceutycznej, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych, za 100% odpłatnością;

- uwzględniono również dane dotyczące pacjentów korzystających z uprawnień dodatkowych, zgodnie z treścią art. 46 ust. 8 ustawy o świadczeniach.

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych za pomocą DUT + TAM oraz koszt ich leczenia wg danych NFZ

Parametr	2018	2019	2020	2021
Liczba wartości odrębnych ID osób przyjmujących DUT i TAM	14 134	37 908	29 579	34 784
Suma wartości refundacji ponoszona na DUT i TAM w ramach terapii skojarzonej [PLN]	2 836 197,74	11 467 288,81	10 114 806,79	10 917 896,82



Rysunek 1. Liczba pacjentów leczonych za pomocą DUT + TAM oraz koszt ich leczenia wg danych NFZ

Dodatkowo w trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób z rozpoznaniem ICD-10: N40 – „Rozrost gruczołu krokowego” z podziałem na pacjentów w wieku równym lub powyżej 18 r.ż. oraz równym lub powyżej 75 r.ż. dla lat 2018-2021. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40 w latach 2018–2021 wg danych NFZ

Parametr	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40 w wieku ≥ 18 lat	1 102 609	1 152 201	1 072 250	1 120 659
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40 w wieku ≥ 75 lat	340 202	352 051	336 807	347 942
Odsetek pacjentów powyżej 75 r.ż. wśród pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40	30,9%	30,6%	31,4%	31,0%

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 09.01.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie miejsca w wytycznych ocenianej terapii oraz komparatorów w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH).

Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>;
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>;
- American Urological Association (AUA), <https://www.auanet.org/>;
- The Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), www.guideline.gov;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), www.nice.org.uk/guidance;
- Guidelines International Network, www.g-i-n.net;
- Trip Database, www.tripdatabase.com/.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: "benign prostatic hyperplasia", "BPH", "european", "international", "world", "guideline", "management", "recommendation", "consensus" lub "łagodny rozrost gruczołu krokowego", "europejskie", "międzynarodowe", "wytyczne", "zalecenia", "rekomendacje" i "konsensus".

Podczas wyszukiwania skupiono się na odnalezieniu najnowszych wytycznych praktyki klinicznej przedstawiających pełny przegląd terapii stosowanych w BPH zgodnie z wnioskowanym wskazaniem tj. u pacjentów dorosłych w leczeniu BPH wywołującym objawy umiarkowane i ciężkie.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 3 dokumenty polskich, europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych. Włączono dokumenty opublikowane w ciągu ostatnich pięciu lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p>PTU-EZ 2019 (Polska)</p>	<p><u>Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów dorosłych z dolegliwościami dolnych dróg moczowych</u></p> <p>Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH – ang. benign prostatic hyperplasia), będąc najczęstszą chorobą układu moczowo-płciowego u mężczyzn po 50 roku życia, stanowi jedną z głównych przyczyn LUTS.</p> <p>Leczenie klinicznych objawów BPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alfa-1-adrenolityki: doksazosyna, tamsulozyna, sylodosyna; • inhibitory-5-alfa-reduktazy: finasteryd, dutasteryd. <p><u>Inhibitory 5-alfa-reduktazy (5-ARI):</u></p> <p>Inhibitory 5-alfa-reduktazy swój efekt terapeutyczny wywierają poprzez wpływ na środowisko hormonalne stercza – zmniejszenie stężenia dwuhydrotestosteronu warunkującego aktywność metaboliczną komórek stercza i ich replikację. Prowadzi to do zmniejszenia wielkości gruczołu krokowego o 15–25%, zmniejszenia nasilenia LUTS oraz poprawy jakości mikcji poprzez wpływ na statyczną komponentę BOOs. Z uwagi na mechanizm działania, efekty obserwowane są dopiero po upływie 6–12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia co wymusza konieczność leczenia długoterminowego i są największe w przypadku objętości stercza >30ml. W odróżnieniu od antagonistów receptora α_1 leki te wpływają korzystnie na ryzyko progresji choroby. Udowodniono jednocześnie, że leczenie skojarzone z zastosowaniem leków z obu tych grup przynosi większy efekt niż każdego z nich z osobna.</p> <p><u>Antagoniści receptorów alfa-1-adrenergicznych (ARA):</u></p> <p>Poprawiają jakość mikcji zwiększając maksymalne tempo przepływu przez cewkę moczową o 15-30% oraz zmniejszają nasilenie LUTS mierzone przy pomocy IPSS (ang. International Prostate Score System) o 30-45%. Efekt ten osiągnąć jest poprzez blokadę receptorów alfa-1-adrenergicznych (głównie alfa-1-A) zlokalizowanych w obrębie włókien mięśni gładkich zrębu stercza, sterczowego odcinka cewki i okolicy ujścia wewnętrznego cewki moczowej co prowadzi do rozkurczu tych mięśni i spadku oporu tylnego odcinka cewki. Działanie ARA obserwowane jest już po kilku dniach. Nie wpływają one jednak na wielkość stercza statyczną komponentę przeszkody podpęcherzowej (ucisk cewki przez tkankę gruczołową stercza) oraz ryzyko progresji choroby (zatrzymanie moczu, konieczność interwencji chirurgicznej). Skuteczność kliniczna wszystkich leków z tej grupy jest podobna. Z uwagi jedna na wybiórcze powinowactwo do podtypów receptora alfa-1 różnią się pod względem rodzaju działań niepożądanych i ich nasilenia. Do leków o największej wybiórczości należą tamsulozyna i silodosyna</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> wytyczne diagnostyki i leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych zostały opracowane przez osoby, które nie prowadzą jednocześnie badań związanych z tematem wytycznych. Nie występuje domniemany konflikt interesów wśród autorów niniejszych wytycznych postępowania.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> poglądy i interesy osób lub instytucji finansujących nie wpłynęły na końcowe brzmienie zaleceń.</p>
<p>EAU 2022 (Europa)</p>	<p><u>Postępowanie z nieneurogennymi objawami z dolnych dróg moczowych (LUTS) u mężczyzn – leczenie farmakologiczne</u></p> <p>Alfa-1-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, sylodosyna, tamsulozyna, terazosyna, naftopidyl):</p> <p>Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skutecznie zmniejszają objawy ze strony układu moczowego (IPSS) i zwiększają Q_{max} w porównaniu z placebo [1a]; • alfuzosyna, terazosyna i doksazosyna wykazały statystycznie istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia problemów z układem naczyniowym w porównaniu z placebo [1a];

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • podawanie alfuzosyny, doksazosyny, tamsulozyny lub terazosyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem IFIS (śródooperacyjnego zespołu wiotkiej tętnicy, ang. Intraoperative Floppy Iris Syndrome) [1a]; • zaburzenia wytrysku są znacznie częstsze w przypadku alfa-1-blokerów niż w przypadku placebo, szczególnie w przypadku bardziej selektywnych alfa-1-blokerów takich jak tamsulozyna i silodosyna [1a]. <p>Rekomendacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy zaoferować alfa-1-blokery mężczyznom z LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [silna]. <p><u>Inhibitory 5-alfa-reduktazy (dutasteryd, finasteryd):</u></p> <p>Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po dwóch do czterech latach leczenia 5-ARI u pacjentów z LUTS z powodu przerostu prostaty, poprawiają IPSS o około 15-30%, zmniejszają objętość prostaty o 18-28% i zwiększają Qmax o 1,5-2,0 ml/s [1b]; • mogą zapobiegać progresji choroby w odniesieniu do AUR i konieczności operacji. Ze względu na powolne działanie 5-ARI nadają się tylko do długotrwałego leczenia [1a]; • najbardziej istotne działania niepożądane 5-ARI są związane z funkcjami seksualnymi i obejmują zmniejszone libido, zaburzenia erekcji i rzadziej zaburzenia wytrysku, takie jak wytrysk wsteczny, brak wytrysku lub zmniejszona objętość nasienia [1b]. <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powinny być stosowane u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich LUTS i zwiększonym ryzykiem progresji choroby (np. objętość prostaty >40 cm³) [silna]; • należy poinformować pacjentów o powolnym początku efektywnego działania leku [silna]. <p><u>Antagoniści receptorów muskarynowych (daryfenacyna, fezoterodyna, oksybutynina, propiweryna, solifenacyna, tolterodyna, chlorek tropsium):</u></p> <p>Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia lekami przeciwmuskarynowymi może znacznie poprawić parcia naglące, UUI (nietrzymanie moczu z pojawiającym się parciem, ang. Urgency Urinary Incontinence) i zwiększoną częstotliwość oddawania moczu w ciągu dnia [2]; • monoterapia antymuskarynowa może wiązać się ze zwiększoną PVR (objętością moczu zalegającego po mikcji, ang. Post-Voided Residual) po leczeniu, ale ostra retencja jest rzadkim zdarzeniem u mężczyzn z wyjściową objętością PVR <150 ml [2]. <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powinny być stosowane u mężczyzn z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których występują głównie objawy upośledzenia gromadzenia moczu – silna; • nie należy stosować leków antymuskarynowych na pęcherz nadreaktywny u mężczyzn z objętością resztkową po mikcji >150 ml [słaba]. <p><u>Agoniści beta-3 (mirabegron, vibegron):</u></p> <p>Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mirabegron poprawia LUTS, w tym częstomocz, parcie na mocz i UUI [2]; • pacjenci, którym przepisano mirabegron, pozostawali na leczeniu dłużej niż ci, którym przepisano leki przeciwmuskarynowe [3]. <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powinny być stosowane u mężczyzn z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których występują głównie objawy upośledzenia gromadzenia moczu [słaba]. <p><u>Inhibitory fosfodiesterazy 5 (tadalafil):</u></p> <p>Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PDE5Is znacząco poprawiają wynik IPSS i IIEF (międzynarodowy indeks funkcji erekcji, ang. International Index of Erectile Function), ale nie Qmax [1a]. <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powinny być stosowane u mężczyzn z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których występują lub nie występują zaburzenia erekcji [silna]. <p><u>Terapia skojarzona (alfa-1-blokery + inhibitory 5-alfa-reduktazy):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - finasteryd + alfuzosyna / terazosyna / doksazosyna / terazosyna; - dutasteryd + tamsulozyna. <p>Względy praktyczne: terapię skojarzoną należy stosować tylko wtedy, gdy planowane jest leczenie długoterminowe (ponad dwanaście miesięcy), o czym należy poinformować pacjentów. U mężczyzn z umiarkowanymi LUTS można rozważyć odstawienie alfa-1-blokerów po sześciu miesiącach.</p> <p>Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane długoterminowe (cztery lata) z badań MTOPS i CombAT wykazały, że leczenie skojarzone jest lepsze niż monoterapia w przypadku objawów LUTS i Qmax oraz lepsze niż sam alfa-1-bloker w zmniejszaniu ryzyka AUR lub konieczności operacji [1b]; • badanie MTOPS wykazało, że ryzyko odległej progresji klinicznej (głównie ze względu na wzrost IPSS) było zmniejszone o 66% w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu z placebo i w większym stopniu niż w przypadku monoterapii finasterydem lub doksazosyną [1b];

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • badanie CombAT wykazało, że po czterech latach terapia skojarzona zmniejszyła względne ryzyko wystąpienia AUR o 68%, operacji związanej z BPH o 71% i pogorszenia objawów o 41% w porównaniu z tamsulozyną [1b]; • zdarzenia niepożądane obu klas leków są obserwowane w przypadku leczenia skojarzonego [1b]. <p>Rekomendacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy zaoferować terapię skojarzoną alfa-1-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy mężczyznom z umiarkowanym do ciężkiego LUTS i zwiększonym ryzykiem progresji choroby (m.in.: zwiększona objętość prostaty >40 ml, wyższe stężenie PSA, zaawansowany wiek, wyższa PVR, niższa Q_{max}) [silna]. <p><u>Terapia skojarzona (alfa-1-blokery + antagoniści receptorów muskarynowych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tamsulozyna + solifenacyna. <p>Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona jest skuteczna w poprawie zaburzeń QoL związanych z LUTS [2]; • terapia skojarzona jest skuteczniejsza w zmniejszeniu parcia naglącego, UUI, częstości oddawania moczu, nokturii lub IPSS w porównaniu z alfa-1-blokerami lub samym placebo [2]; • działania niepożądane obu klas leków obserwowane się w przypadku leczenia skojarzonego z zastosowaniem alfa-1-blokerów i leków przeciwmuskarynowych [1]; • istnieje małe ryzyko wystąpienia AUR po zastosowaniu alfa-1-blokerów i leków przeciwmuskarynowych u mężczyzn, o których wiadomo, że objętość moczu PVR wynosi <150 ml [2]. <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich LUTS, jeżeli inna forma terapii nie zmniejszyła dolegliwości [silna]; • nie należy przepisywać leczenia skojarzonego mężczyznom z objętością resztkową po mikcji >150 ml [słaba]. <p><u>Terapia skojarzona (alfa-1-blokery + agonści beta-3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tamsulozyna + mirabegron. <p>Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie skojarzone z alfa-1-adrenolitykami i mirabegronem powoduje nieznaczne zmniejszenie liczby mikcji i epizodów parć na dobę w porównaniu z samymi alfa-1-blokerami [1b]; • działania niepożądane obu klas leków obserwuje się w przypadku leczenia skojarzonego z użyciem alfa-1-adrenolityków i mirabegronu [1b]. <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosować leczenie skojarzone alfa-1-blokerem z mirabegronem u pacjentów z przetrwałym LUTS po leczeniu alfa-1-blokerem w monoterapii [słaba]. <p>Wszystkich pacjentów należy poinformować o zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem farmakologicznym, aby wybrać najbardziej odpowiednie leczenie dla każdego indywidualnego pacjenta.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> Dowody naukowe zostały ocenione przy użyciu metody Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: 1a: przegląd systematyczny badań z randomizacją; 1b: indywidualna, randomizowana, kontrolowana próba (RCT); 2a: przegląd systematyczny badań kohortowych; 2b: indywidualne badanie kohortowe; 3a: przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych; 3b: indywidualne badanie kliniczno-kontrolne 4: serie przypadków (z porównaniem lub bez) 5: opinia ekspercka. <i>Siła rekomendacji:</i> <i>Silne zalecenia oznaczają, że większość poinformowanych pacjentów wybrałaby zalecane postępowanie, a lekarze mogliby odpowiednio ustrukturyzować swoje interakcje z pacjentami</i> <i>Słabe zalecenia oznaczają, że wybory pacjentów będą się różnić w zależności od ich wartości i preferencji, a klinicyści muszą zapewnić, że opieka nad pacjentami będzie zgodna z ich wartościami i preferencjami</i> <i>Konflikt interesów:</i> wszyscy eksperci zaangażowani w tworzenie tego dokumentu złożyli oświadczenia dotyczące potencjalnego konfliktu interesów. <i>Źródło finansowania:</i> wytyczne zostały opracowane przy wsparciu finansowym EAU, nie zaangażowano żadnych zewnętrznych źródeł finansowania i wsparcia. EAU jest organizacją non-profit, a finansowanie ogranicza się do kosztów administracyjnych, podróży i spotkań. Nie zapewniono żadnych honorariów ani innych zwrotów kosztów.</p>
AUA 2021 (USA)	<p><u>Leczenie objawów dolnych dróg moczowych przypisywanych łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego</u></p> <p><u>Alfa-1-blokery:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jest jeden z następujących alfa-blokerów jako opcja leczenia dla pacjentów z uciążliwymi, umiarkowanymi do ciężkich objawów LUTS/BPH: alfuzosyna, doksazosyna, silodosyna, tamsulozyna lub terazosyna (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa A); • podczas przepisywania alfa-blokera celem leczenia LUTS/BPH, wybór powinien opierać się na wieku pacjenta, chorobach współistniejących oraz brać pod uwagę różne objawy niepożądane (np. dysfunkcja wytrysku, zmiany ciśnienia krwi) (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa A).

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Inhibitory 5-alfa-reduktazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w celu złagodzenia objawów, monoterapia 5-ARI (dutasteryd, finasteryd) powinna być stosowana jako opcja leczenia u pacjentów z LUTS/BPH z przerostem gruczołu krokowego (objętość >30 cm³), stężeniem antygenu PSA >1,5 ng/dl lub wyczuwalnym powiększeniem prostaty w badaniu palpacyjnym (DRE) (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa B); 5-ARI w monoterapii lub w połączeniu z alfa-blokerami są zalecane jako opcja leczenia w celu zapobiegania progresji LUTS/BPH i/lub zmniejszenia ryzyka zatrzymania moczu i konieczności przyszłej operacji związanej z prostatą (rekomendacja silna; siła dowodów: klasa A); przed rozpoczęciem leczenia 5-ARI lekarze powinni poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych związanych z funkcjami seksualnymi, pewnych rzadkich fizycznych działań niepożądanych i niskim ryzyku wystąpienia raka prostaty (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa C); można rozważyć 5-ARI jako opcję terapeutyczną w celu zmniejszenia krwawienia śródoperacyjnego oraz konieczności transfuzji krwi w okresie około- lub pooperacyjnym po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (ang. transurethral resection of the prostate, TURP) lub innej interwencji chirurgicznej w przypadku BPH (opinia eksperta). <p><u>Inhibitory fosfodiesterazy-5 (PDE5):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z LUTS/BPH, niezależnie od współistniejących zaburzeń erekcji, należy rozważyć zastosowanie 5 mg tadalafilu na dobę jako opcję leczenia. (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa B). <p><u>Terapie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> połączenie 5-ARI z alfa-blokerem powinno być oferowane jako opcja terapeutyczna tylko pacjentom z LUTS związanym z widocznym powiększeniem gruczołu krokowego, ocenianym na podstawie objętości gruczołu krokowego >30 cm³ w badaniu obrazowym, PSA >1,5 ng/dl lub wyczuwalnego palpacyjnie przerostu prostaty w DRE (rekomendacja silna; siła dowodów: klasa A); leki antycholinergiczne, w monoterapii lub w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem, mogą być oferowane jako opcja leczenia pacjentom z LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (rekomendacja warunkowa; siła dowodów: klasa C); beta-3-blokery w połączeniu z alfa-adrenolitykiem mogą być oferowane jako opcja leczenia pacjentom z LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (rekomendacja warunkowa; siła dowodów: klasa C); klinicyści nie powinni oferować połączenia niskich dawek tadalafilu w wysokości 5 mg dziennie z alfa-blokerami w leczeniu LUTS/BPH, ponieważ nie dają żadnych dodatkowych korzyści w łagodzeniu objawów w porównaniu z którymkolwiek z tych leków w monoterapii (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa C). <p><u>Ostre zatrzymanie moczu (AUR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lekarze powinni przepisać doustny lek blokujący receptory alfa przed próbą mikcji w celu leczenia pacjentów z AUR związaną z BPH (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa B); pacjenci od niedawna leczeni z powodu AUR alfa-1-blokerami powinni ukończyć co najmniej trzydniową terapię medyczną przed przystąpieniem do próby usunięcia cewnika (ang. trial without a catheter, TWOC) (opinia eksperta); lekarze powinni poinformować pacjentów, którzy pomyślnie przeszli TWOC z powodu AUR z BPH, że nadal są w grupie zwiększonego ryzyka nawracającego zatrzymania moczu (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa C). <p><u>Krwimocz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> po wykluczeniu innych przyczyn krwimocz, 5-ARI mogą stanowić odpowiednią i skuteczną alternatywę leczenia u mężczyzn z krwimoczem opornym na leczenie, prawdopodobnie spowodowanym krwawieniem z gruczołu krokowego (opinia eksperta). <p><u>Poziom dowód naukowy:</u></p> <p><i>A (wysoki) – dla badań poprawnie przeprowadzonych i randomizowanych badań klinicznych lub wysokiej jakości badań obserwacyjnych ze spójnymi wynikami,</i></p> <p><i>B (umiarkowany) - dla badań randomizowanych z pewnymi ograniczeniami proceduralnymi lub pod względem możliwości uogólnienia wniosków lub dla badań obserwacyjnych umiarkowanej jakości ze spójnymi wynikami,</i></p> <p><i>C (niski) – dla badań randomizowanych z istotnymi ograniczeniami/ograniczoną możliwością uogólnienia wniosków/bardzo małą liczebnością próby lub dla badań obserwacyjnych, które są niespójne, mają małą liczebność próby/mają inne ograniczenia, które potencjalnie utrudniają interpretację danych lub zaburzają dane)</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>Rekomendacja silna – działanie powinno (korzyści przewyższają ryzyko) lub nie powinno być podejmowane (ryzyko przewyższa korzyści), ponieważ korzyści netto lub szkody netto są znaczne.</i></p> <p><i>Rekomendacja umiarkowana – działanie powinno (korzyści przewyższają ryzyko) lub nie powinno być podejmowane (ryzyko przewyższa korzyści), ponieważ korzyści netto lub szkody netto są umiarkowane.</i></p> <p><i>Rekomendacja warunkowa - dowody wskazują, że nie ma widocznych korzyści lub szkód netto lub gdy bilans pomiędzy korzyściami a ryzykiem jest niejasny.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> wszyscy eksperci zaangażowani w tworzenie tego dokumentu złożyli oświadczenia dotyczące potencjalnego konfliktu interesów – część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów.</p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<i>Źródło finansowania: finansowanie wytycznych zostało zapewnione przez AUA; członkowie panelu nie otrzymywali wynagrodzenia za swoją pracę.</i>

Skróty: 5-ARI - inhibitory 5-alfa reduktazy (ang. 5 α -reductase inhibitors); ARA – antagoniści receptorów alfa-1-adrenergicznych (ang. alpha-adrenoreceptor antagonists); AUA – American Urological Association; AUR – ostre zatrzymanie moczu (ang. Acute Urinary Retention); BOO – przeszkoda podpecherzowa (ang. Bladder Outlet Obstruction); BPH – łagodny rozrost stercza (ang. Benign Prostatic Hyperplasia); DRE – badanie prostaty palcem przez odbyt (ang. Digital Rectal Examination); EAU – European Association of Urology; IFIS – śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. Intraoperative Floppy Iris Syndrome); IIEF – międzynarodowy indeks funkcji erekcji (ang. International Index of Erectile Function); IPSS - International Prostate Score System; LUTS – objawy z dolnych dróg moczowych (ang. Lower Urinary Tract Symptoms); Qmax - zmiana wartości szczytowego natężenia przepływu moczu; QoL – jakość życia (ang. Quality of Life); PSA – swoisty antygen sterczowy (ang. Prostate Apecific Antigen); PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; PVR – objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. Post-Voided Residual); TURP – przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (ang. Transurethral Resection of the Prostate); TWOC – próba usunięcia cewnika (ang. Trial Without Catheter); UUI – nietrzymanie moczu z pojawiającym się parciem (ang. Urgency Urinary Incontinence)

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTU-EZ 2019, podstawowymi celami leczenia chorych dotkniętych LUTS są: zmniejszenie dolegliwości, poprawa jakości życia, zapobieganie wystąpieniu powikłań, a u chorych, u których wystarczającą opcją postępowania jest baczna obserwacja bądź leczenie farmakologiczne, dodatkowym celem jest zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności leczenia operacyjnego.

W polskich wytycznych PTU-EZ z 2019 r. wymieniono opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu klinicznych objawów łagodnego rozrostu stercza (BPH), jednak nie odniesiono się do kryterium nasilenia objawów. Wytyczne EAU 2022 nie odnoszą się bezpośrednio do analizowanego problemu zdrowotnego, tj. BPH, natomiast przedstawiono postępowanie farmakoterapeutyczne w przypadku zespołu objawów określanych mianem dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) u mężczyzn, którego podłożem etiologicznym może być BPH. Amerykańskie wytyczne AUA 2021 skupiają się na przedstawieniu opcji terapeutycznych w przebiegu LUTS spowodowanych BPH, stosując termin „LUTS/BPH”.

Wytyczne PTU-EZ 2019 w przypadku leczenia klinicznych objawów BPH zalecają stosowanie alfa-1-blokerów (ARA), w tym tamsulozynę oraz inhibitory 5-alfa-reduktazy (5-ARI), w tym dutasteryd, zwracając uwagę na szybkie działanie ARA (po kilku dniach) w przeciwieństwie do 5-ARI, gdzie efekty obserwowane są dopiero po upływie 6-12 miesięcy. W dokumencie wskazano, że leczenie skojarzone z zastosowaniem leków z obu tych grup przynosi większy efekt niż każdego z nich z osobna.

Zgodnie z wytycznymi EAU 2022 leczenie farmakologiczne u mężczyzn z objawami LUTS od umiarkowanych do ciężkich powinno opierać się na ARA (w tym tamsulozyna), 5-ARI (w tym dutasteryd) i terapii skojarzonej lekami z powyższych grup w przypadku zwiększonego ryzyka progresji choroby. W wytycznych wskazano, że ryzyko progresji choroby występuje u pacjentów: z większą objętością gruczołu krokowego, z wyższym stężeniem PSA, w zaawansowanym wieku, z wyższym PVR oraz z niższym Qmax. Terapię skojarzoną ARA i 5-ARI należy stosować tylko wtedy, gdy planowane jest leczenie długoterminowe (ponad dwanaście miesięcy). U mężczyzn z umiarkowanymi LUTS można rozważyć odstawienie ARA po sześciu miesiącach.

Leczenie farmakologiczne dla pacjentów z LUTS/BPH według amerykańskich wytycznych AUA 2021 opiera się na monoterapii ARA (w tym tamsulozyną) w przypadku występowania umiarkowanych do ciężkich objawów choroby oraz monoterapii 5-ARI (w tym dutasterydem). Połączenie ARA z 5-ARI powinno być oferowane jako opcja terapeutyczna tylko pacjentom z widocznym powiększeniem gruczołu krokowego o objętości >30 cm³, PSA >1,5 ng/dl lub wyczuwalnym palpacyjnie przerostem prostaty jako opcja leczenia w celu zapobiegania progresji LUTS/BPH i/lub zmniejszenia ryzyka zatrzymania moczu i konieczności przyszłej operacji związanej z prostatą.

Dodatkowe opcje terapeutyczne wymieniane w wytycznych to: antagoniści receptorów muskarynowych oraz ich połączenie z ARA jeżeli inna forma terapii nie zmniejszyła dolegliwości; inhibitory fosfodiesterazy 5 w przypadku zaburzeń erekcji (EAU 2022) oraz niezależnie od współistniejących zaburzeń erekcji (AUA 2021); agoniści beta-3 oraz ich skojarzenie z ARA u pacjentów z przetrwałym LUTS po leczeniu ARA w monoterapii. Zgodnie z wytycznymi AUA 2021 połączenie ARA z inhibitorem fosfodiesterazy 5 nie jest zalecane w leczeniu LUTS/BPH.

Biorąc pod uwagę odnalezione dokumenty, terapia skojarzona alfa-1-blokerami i inhibitorami 5-alfa-reduktazy jest zalecana we wszystkich wytycznych klinicznych w celu leczenia od umiarkowanych do ciężkich objawów z dolnych dróg moczowych, w tym BPH. Dodatkowo, w polskich wytycznych PTU-EZ 2019 wskazano, że połączenie leków z obu tych grup przynosi większy efekt niż każdego z nich z osobna. Wśród zalecanych wyżej grup leków do stosowania w skojarzeniu wymienia się substancje czynne składające się na wnioskowany produkt leczniczy Findarts Duo, tj. tamsulozyna + dutasteryd, należy jednak zaznaczyć, że w odnalezionych wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do form podania obu substancji, tj. dostępnych preparatów zawierających kombinację obu substancji w jednej tabletki i osobno w dwóch tabletkach.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA nie otrzymano żadnej opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2022, poz.132), obecnie finansowane w leczeniu przerostu/rozrostu gruczołu krokowego ze środków publicznych w Polsce są:

- lista A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę:
 - ✓ z grupy limitowej 76.0, *Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne*: alfuzosini hydrochloridum, doxazosini mesilas, doxazosinum, tamsulosini hydrochloridum, tamsulosinum, terazosinum (zakres wskazania: przerost gruczołu krokowego; poziom odpłatności: ryczałt); doxazosini mesilas, doxazosinum, terazosinum (zakres wskazania: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; poziom odpłatności: 30%); silodosinum (zakres wskazania: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn; poziom odpłatności: 30%);
 - ✓ z grupy limitowej 77.0, *Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy*: dutasteridum (zakres wskazania: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; poziom odpłatności: 30%); finasteridum (zakres wskazania: przerost gruczołu krokowego; poziom odpłatności: ryczałt).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
DUT + TAM (stosowane w postaci dwóch oddzielnych preparatów)	„Komparator wyselekcjonowany w pierwszej kolejności. Podobne założenie przyjęto również w innych analizach oceny technologii medycznych, w których porównywano terapię jedną tabletką zawierającą dwie substancje względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie substancje [AWA Atozet, AWA Valtricom]. Stosowanie skojarzone tego leczenia wymaga podawania dwóch oddzielnych produktów leczniczych, co może negatywnie rzutować na przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów.”	Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy. Należy mieć na uwadze komentarz umieszczony pod tabelą.
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Przyjęty komparator (DUT+TAM) stanowi procedurę medyczną finansowaną ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu oraz rekomendowaną w odnalezionych wytycznych klinicznych. W ramach prac nad AWA nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

Wnioskowana technologia lekowa Findarts Duo (DUT+TAM), w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie umożliwiała leczenie pacjentów za pomocą jednej kapsułki zamiast leczenia dwoma oddzielnymi preparatami w przypadku: wprowadzania terapii skojarzonej (u pacjentów nieodpowiednio leczonych za pomocą DUT lub TAM stosowanych w monoterapii); zastąpienia już stosowanej terapii dwulekowej (leczenia skojarzonego DUT i TAM) oraz początkowego leczenia za pomocą DUT i TAM.

Zgodnie z ChPL Findarts Duo postać farmaceutyczna leku to kapsułka twarda. Natomiast zgodnie z Obwieszczeniem MZ refundowane produkty lecznicze zawierające tamsulozynę mają postać tabletek lub kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu. Na podstawie powyższego można by wnioskować, iż zachodzi niezgodność względem postaci leku, jednak analiza składu jakościowego peletek z tamsulozyną przedstawiona w ChPL Findarts Duo⁶ względem składu produktu leczniczego Adatam⁷ (tamsulozyna, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu), wskazuje, że w produkcie leczniczym Findarts Duo zawarto peletki tamsulozyny o zmodyfikowanym uwalnianiu.

⁶ Peletki z tamsulosyny chlorowodorkiem: Celuloza mikrokryształiczna (Ph-101), Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30% (zawiera: 0,7 % laurylosiarczanu sodu i 2,3 % polisorbatu 80), Ta k, Triacetyna, Wapnia stearynian [ChPL Findarts Duo].

⁷ Zawartość kapsułki: celuloza mikrokryształiczna, kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%, polisorbata 80, sodu laurylosiarczan, trietylu cytrynian, talk [ChPL Adatam]

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Findarts Duo (terapia skojarzona dutasterydem i tamsulozyną – DUT+TAM) preparatu złożonego w jednej kapsułce stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Prace zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego 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 następnie oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji badań pierwotnych przedstawionymi w poniższej tabeli.

Przy pomocy zastosowanej strategii poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej połączenia DUT+TAM u dorosłych chorych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego oraz opracowań wtórnych zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych. W przypadku doniesień na temat efektywności wnioskowanego leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i objawami od umiarkowanych do ciężkich. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku; badania na zdrowych ochotnikach. 	Wnioskowana populacja jest zgodna względem wskazania zarejestrowanego rozumianego jako leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy zawierający skojarzenie dutasterydu 0,5 mg i tamsulozyny 0,4 mg. 	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy zawierający skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. 	Zgodnie z ChPL Findarts Duo.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Jednoczesne leczenie dutasterydem 0,5 mg i tamsulozyną 0,4 mg; ████████████████████ ████████████████████ 	<ul style="list-style-type: none"> Dutasteryd lub tamsulozyna podawane w innych dawkach niż zarejestrowana. 	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia. 	<p>Zgodnie z polskimi wytycznymi PTU-EZ 2019 podstawowymi celami leczenia chorych dotkniętych LUTS są: zmniejszenie dolegliwości, poprawa jakości życia, zapobieganie wystąpieniu powikłań, a u chorych, u których wystarczającą opcją postępowania jest baczna obserwacja bądź leczenie farmakologiczne, dodatkowym celem jest zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności leczenia operacyjnego.</p> <p>Powyższe cele są zbieżne ze wskazanymi w wytycznych AOTMiT z 2016 r. istotnymi klinicznymi punktami końcowymi oceniającymi korzyść zdrowotną wnoszoną przez wnioskowaną technologię medyczną, tj. punktami końcowymi odnoszącymi się do śmiertelności, przebiegu/nasilenia choroby, jakości życia oraz bezpieczeństwa.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>moczowych lub urosepsa; niewydolność nerek związana z BPH);</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z krwimoczem lub hematospermią związanymi z BPH. <p>Jakość życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena w kwestionariuszu PPSM; • ocena w kwestionariuszu BII. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane. 		<p>W kryteriach włączenia brano pod uwagę zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty. Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w polskich wytycznych klinicznych.</p>
Typ badań	<p>Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym:</p> <p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, real world evidence):</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków; • odpowiedzi/komentarze na badania; • badania pogładowe; • 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. 	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy) oraz badań efektywności praktycznej przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

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

Korzystano także z bibliografii odnalezionych prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

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 ograniczono przedziału czasowego. Jako datę ostatniego wyszukiwania w elektronicznych systemach baz danych podano: 02.06.2022 r.

Według deklaracji Wnioskodawcy, wyszukiwanie prowadzono niezależnie przez dwóch badaczy. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w bazie Medline i Cochrane zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zastrzeżenie analityków Agencji dotyczy wyszukiwania w bazie Embase, w szczególności uproszczonej strategii wyszukiwania w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia dotyczących interwencji ('dutasteride plus tamsulosin') w porównaniu do rozbudowanej strategii wyszukiwania w pozostałych bazach. Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji, w tym zastosowano rozbudowaną strategię wyszukiwania w bazie Embase, której wynikiem było otrzymanie większej ilości rekordów pasujących do analizowanego problemu decyzyjnego w porównaniu do strategii wyszukiwania wykorzystanej w analizie Wnioskodawcy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19-20.12.2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, odnaleźli artykuł opublikowany przed datą ostatniego wyszukiwania Wnioskodawcy (02.06.2022 r.) oraz przed datą złożenia wniosku refundacyjnego, co wskazano Wnioskodawcy w piśmie ws. wymagań minimalnych:

- 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.

Dodatkowo, w piśmie ws. wymagań minimalnych wskazano, że w ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono poniższej pracy opublikowanej przed datą złożenia wniosków refundacyjnych:

- 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.

Agencja zaznaczyła również, że kryteria włączenia powinny być spójne, dlatego tak jak w przypadku prac dla głównego badania CombAT włączonego do AKL Wnioskodawcy, należałoby włączyć do analizy powyżej wskazaną pracę, a także wykluczoną z AKL Wnioskodawcy publikację:

- 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.

W ramach badań z zakresu bioekwiwalencji wykluczono badania opisane kodem: NCT02184585 oraz NCT02509104 z powodu braku wyników. Podczas gdy wyniki wskazanych badań zostały przedstawione w pracy:

- 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.

Dodatkowo w ramach AKL Wnioskodawcy praca:

- 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.

została włączona do przeglądu (tabela 162 AKL Wnioskodawcy) i nie przedstawiono wyników tam opisanych oraz jednocześnie praca Arora 2012 została wykluczona z przeglądu (tabela 165 AKL Wnioskodawcy).

Ostatecznie w AKL Wnioskodawcy uwzględniono odnalezioną w wyniku przeglądu weryfikacyjnego Agencji pracę Gacci 2014 oraz opisano wyniki badania NCT02184585 oraz NCT02509104 dostępne w publikacji Burns 2018. Pozostałe publikacje nie zostały przedstawionej w analizie Wnioskodawcy wskazując stosowne powody wykluczenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ze względu na brak odnalezionych badań najwyższej jakości spełniających kryteria włączenia do analizy, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia dutasterynu i tamsulozyny w postaci jednej tabletki w porównaniu z przyjętym komparatorem (DUT+TAM w oddzielnych preparatach) w ocenianym wskazaniu, zdecydowano się uwzględnić w przeglądzie systematycznym randomizowane badanie kliniczne CombAT (18 publikacji zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), obejmujące porównanie skojarzenia w postaci dwóch oddzielnych tabletek z monoterapią zarówno tamsulozyną, jak i dutasterydem.

Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne Gacci 2014, w którym analizowano bezpieczeństwo m.in.: skojarzenia dutasterynu i tamsulozyny w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Ponadto, do analizy Wnioskodawcy, włączono retrospektywne, niekontrolowane badanie Eisen 2020 (1 publikacja pełnotekstowa) oceniające efektywność praktyczną jednotabletkowego skojarzenia dutasterynu i tamsulozyny w porównaniu do dowolnej kombinacji leków z grupy alfa-blokera i inhibitora 5-alfa reduktazy w populacji pacjentów z BPH.

Ze względu na niezidentyfikowanie badania spełniającego w pełni kryteria włączenia do niniejszej analizy, które dotyczyłoby skojarzenia dutasterynu i tamsulozyny w postaci jednej tabletki, dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie literatury pod kątem badań z zakresu bioekwiwalencji skojarzenia tych dwóch substancji w postaci jednej oraz dwóch oddzielnych tabletek. W wyniku wyszukiwania włączono badania Fossler 2014 oraz Burns 2017 oceniające głównie farmakokinetykę preparatów w postaci kapsułek złożonych zawierających dutasteryd i tamsulozynę oraz preparatów zawierających w kapsułkach pojedyncze substancje czynne.

Nie odnaleziono żadnych nieopublikowanych zakończonych badań, które kwalifikowałyby się do włączenia do przeglądu.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę pierwotnego, randomizowanego badania klinicznego CombAT oraz opracowania wtórnego Gacci 2014, które wykorzystano w AKL Wnioskodawcy. Skrótowy opis badania Eisen 2020 włączonego do przeglądu znajduje się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7., tabela 150.

Tabela 10. Charakterystyka badania CombAT włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CombAT NCT00090103 (Barkin 2011, Barkin 2009, Becher 2009, Chung 2012, Chung 2009, Hailot 2011, Montorsi 2011, Montorsi 2010, Oelke 2014, Roehrborn 2014, Roehrborn 2012, Roehrborn 2011a, Roehrborn 2011b, Roehrborn 2010, Roehrborn 2009, Roehrborn 2008, Siami 2007)	Typ badania: międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją równoległą przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dutasterydem (DUT) i tamsulozyną (TAM), podawanych raz dziennie, samodzielnie i w skojarzeniu, w celu poprawy objawów i wyników klinicznych u mężczyzn z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • 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 cm³ w ocenie TRUS; • całkowity poziom PSA w surowicy $\geq 1,5$ ng/ml podczas badania przesiewowego; • Qmax > 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; 	Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. • drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Liczba zdarzeń pierwszej progresji klinicznej BPH. ○ Liczba uczestników z każdym z pięciu elementów progresji klinicznej BPH. ○ Liczba zdarzeń pogorszenia objawów.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline</p>	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> skojarzenie DUT 0,5 mg i TAM 0,4 mg. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia DUT 0,5 mg; monoterapia TAM 0,4 mg. <p>Czas obserwacji: 4 lata.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> biegła znajomość w mowie i piśmie lokalnego języka z umiejętnością czytania, rozumienia i zapisywania informacji w kwestionariuszach IPSS[^], BII^{^^} i PPSM^{^^^}. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 m kcj >250 ml (USG nadłonowe) podczas badania przesiewowego; stosowanie w przeszłości dowolnego 5-ARI, 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 dutasteredu nie powinno mieć miejsca w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania lub historycznej TRUS; przewlekłe stosowanie metronidazolu jest zabronione; zastosowanie fitoterapii w leczeniu 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 jakiegokolwiek α-adrenolityki inne niż tamsulozyna 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 ortostaticznego, zawrotów głowy lub jakichkolwiek innych oznak i objawów ortostazy, które w opinii badacza mogą być zastrzone 	<ul style="list-style-type: none"> 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 (Qmax) 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. 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 wynające 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.). Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wyniku w skali BPH Impact Index (BII)^{^^}.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>przez tamsulozynę i skutkować narażeniem podmiotu na ryzyko urazu.</p> <p>Liczba pacjentów: N=4 844 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencja (terapia skojarzona): n=1 610; • komparator (monoterapia dutasterylem): n=1 623; • komparator (monoterapia tamsulozyną): n=1 611. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS)^{^^^}. ○ Postrzeganie leku badanego przez pacjenta (PPSM)^{^^^}. <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zgony. ○ Poważne zdarzenia niepożądane. ○ Zdarzenia niepożądane inne niż poważne.

Skróty: 5-ARI – inhibitory 5-alfa reduktazy (ang. 5 α -reductase inhibitors); AUR – ostre zatrzymanie moczu (ang. acute urinary retention); BII – BPH impact index; BHS – BPH Health Status; BPH – łagodny rozrost stercza (ang. Benign Prostatic Hyperplasia); DRE – badanie prostaty palcem przez odbyt (ang. Digital Rectal Examination); DUT – dutasteryd; IPSS – International Prostate Score System; PPSM - Patient Perception of Study Medication; PSA – swoisty antygen sterczowy (ang. prostate specific antigen); Qmax – zmiana wartości szczytowego natężenia przepływu moczu; PV - objętość stercza (ang. prostate volume); TAM – tamsulozyna; TRUS – ultrasonografia przezodbytnicza (ang. transrectal ultrasonography); UTI – zakażenie dróg moczowych (ang. urinary tract infection); ZUM – zakażenie układu moczowego.

[^]IPSS – kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Prostaty jest 7-elementowym kwestionariuszem do samodzielnego wypełniania, przeznaczonym do ilościowej oceny objawów ze strony układu moczowego, punktacją może wynosić od 0 do 35: łagodna (0 do 7), umiarkowana (8 do 19) lub ciężka (20 do 35).

^{^^}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.

^{^^^}PPSM – kwestionariusz percepcji badanego leku przez pacjenta 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.

^{^^^}BHS – 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).

Tabela 11. Charakterystyka opracowania wtórnego Gacci 2014 włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Punkty końcowe
<p>Gacci 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Celem był przegląd systematyczny i metaanaliza dostępnych randomizowanych badań klinicznych (RCT) opisujących wpływ leczenia LUTS z powodu BPH na zaburzenia wytrysku (EjD).</p> <p>Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w bazach Pubmed,, Scopus, Cochrane.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: brak danych.</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci leczeni z powodu LUTS/BPH. W ramach wyszukiwania stosowano terminy: „rozrost gruczołu krokowego”, „objawy ze strony dolnych dróg moczowych”.</p> <p><u>Interwencja:</u> Wyszukiwanie obejmowało terminy dotyczące identyfikacji terapii medycznych dla LUTS: ogółem do badania włączano alfa-adrenolityki (w tym „tamsulozyna”), inhibitory 5-alfa reduktazy (w tym „dutasteryd”), inhibitory fosfohisterazy-5, leki antycholinergiczne i ekstrakty roślinne.</p> <p>EjD został zidentyfikowany przy użyciu zarówno wyszukiwania tekstowego („ejakulat*”, „wytrysk wsteczny”, „anejakulacja”, „dysfunkcja wytrysku”), jak i sieciowego („Ejakulacja”).</p> <p>Były 3 kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>Główny miernik wyniku: występowanie EjD związane z leczeniem medycznym LUTS.</p>

Skróty: BPH – łagodny rozrost stercza (ang. Benign Prostatic Hyperplasia); EjD – dysfunkcja wytrysku (ang. ejaculatory dysfunction); LUTS – objawy z dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms)

Zestawienie najważniejszych, z perspektywy zgodności z populacją wnioskowaną, danych dotyczących wyjściowej charakterystyki pacjentów względem grup terapeutycznych w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Populację badaną stanowili mężczyźni w wieku od 50 lat z rozpoznaniem klinicznym BPH na podstawie wywiadu i badania fizykalnego. W badanej populacji 71% pacjentów miało łagodne lub umiarkowane objawy BPH (IPSS <20) na początku badania, reszta pacjentów prezentowała ciężkie objawy ze strony układu moczowego (IPSS ≥20). Liczba osób rasy innej niż biała była niewielka, odpowiednio 8% (rasa czarna i azjatycka). Ogółem 71% pacjentów miało PV ≥40 ml, a 60% miało poziom PSA ≥3 ng/ml.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu pierwotnym CombAT*

Charakterystyka		CombAT			
		Populacja całkowita (N=4844) [%]	TAM + DUT (n=1610) [%]	DUT (n=1623) [%]	TAM (n=1611) [%]
Wiek, lata	<65 r.ż.	42	42	43	40
	≥65 r.ż.	58	58	57	60
Rasa					
biała		88	88	88	87
czarna		1	1	1	1
azjatycka		7	7	7	7
Nasilenie objawów BPH					
IPSS, pkt	<20	71	70	71	72
	≥20	29	30	29	28
Parametry kliniczne					
PV, mL	<40	29	28	29	29
	≥40	71	72	70	71
Poziom PSA, ng/mL	<3	39	40	41	37
	≥3	60	60	59	62
Qmax, mL/s	<10,4	50	48	51	51
	≥10,4	50	52	49	49
Wcześniejsze leczenie**	nie	46	46	47	46
	tak	52	52	52	52

*dane wyekstrahowane przez analityków Agencji z publikacji Roehrborn 2011a;

**wcześniejsze leczenie lekami z grupy ARA lub 5-ARI

Skróty: 5-ARI - inhibitory 5-alfa reduktazy (ang. 5 α -reductase inhibitors); ARA – antagoniści receptorów alfa-1-adrenergicznych (ang. alpha-adrenoreceptor antagonists); BPH - łagodny rozrost stercza (ang. Benign Prostatic Hyperplasia); DUT - dutasteryd; IPSS - International Prostate Score System; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. prostate specific antigen); Qmax - zmiana wartości szczytowego natężenia przepływu moczu; PV - objętość stercza (ang. prostate volume); TAM – tamsulozyna.

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej zgodnie ze skalą Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2. narzędzia Cochrane (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

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 punktów 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.

Wnioskodawca wskazuje, że zgodnie z narzędziem RoB 2, który składa się z zestawu 5 domen oceny 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 ukrytego kodu randomizacji, podwójnego zaślepienia, oceny poszczególnych punktów końcowych w grupie wszystkich lub prawie wszystkich włączonych do analizy pacjentów, braku niewy tłumaczalnej utraty pacjentów z obserwacji oraz z raportowania wyników dla wszystkich założonych wyjściowo punktów końcowych.

Szczegółową ocenę wiarygodności włączonych badań przeprowadzoną przez Wnioskodawcę przedstawiono w aneksie 10. AKL Wnioskodawcy.

W przypadku oceny jakości badania wtórnego Gacci 2014 użyto skali AMSTAR 2, na podstawie której opracowanie wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowało się krytycznie niską jakością. Liczne wady krytyczne związane były z brakiem m.in.:

- wyraźnego stwierdzenia w raporcie z przeglądu, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu;
- uzasadnienia w raporcie z przeglądu jakichkolwiek znaczących odstępstw od protokołu;
- wyjaśnienia przez autorów przeglądu kryteriów wyboru typów badań klinicznych;
- powtórzonej ekstrakcji danych;
- przedstawienia przez autorów przeglądu listy wykluczonych badań i uzasadnienia wykluczenia;
- odpowiedniej techniki oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu;
- opisanego przez autorów przeglądu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu;
- oceny potencjalnego wpływu ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów;
- uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu;
- przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego tendencji publikacyjnej (błąd typu „małe badanie”) i omówienia jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu;
- zgłoszenia przez autorów potencjalnych źródeł konfliktu interesów, w tym wszelkich źródeł finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Ograniczenia dostępných danych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- W zidentyfikowanym i włączonym do analizy badaniu CombAT interwencją stanowią tamsulozyna i dutasteryd podawane w dwóch oddzielnych tabletkach, a nie w jednej tabletkce, analogicznie do wnioskowanego produktu leczniczego. Ponadto, technologie opcjonalne stanowią dutasteryd i tamsulozyna 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.

Komentarz Analityków Agencji:

Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję (dutasteryd i tamsulozyna podawane w jednej tabletkce) z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji chorych. Wykorzystane w AKL Wnioskodawcy badanie CombAT podyktowane dostępnością danych, nie spełnia kryteriów włączenia związanych z interwencją i komparatorem (skojarzenie DUT i TAM).

Należy jednak podkreślić, że Wnioskodawca wykorzystał wyniki badania CombAT, w którym wykazano, że stosowanie skojarzenia tamsulozyny i dutasterydu w oddzielnych tabletkach daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do monoterapii powyższymi substancjami czynnymi, [REDACTED]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Analizując wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badania CombAT i punktację IPSS, na podstawie której określono nasilenie objawów BPH, w publikacji Roehrborn 2011a wskazano, że 71% pacjentów miało łagodne do umiarkowanego objawy BPH (IPSS <20) na początku badania, co sugeruje, że wnioskowana populacja nie jest w pełni zgodna z populacją chorych włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie, ponieważ w badaniach uwzględniono nie tylko chorych z BPH o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ale również z łagodnymi objawami BPH (IPSS = 0-7). Należy jednak przy tym podkreślić, że brak jest szczegółowych danych dotyczących odsetka pacjentów z łagodnymi objawami BPH w publikacji Roehrborn 2011a oraz nie zamieszczono precyzyjnych informacji dotyczących nasilenia objawów, w tym liczebności podgrupy chorych z łagodnymi objawami BPH w pozostałych publikacjach.
- W opisanej przez Wnioskodawcę charakterystyce badania CombAT uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa m.in. punkt końcowy dotyczący występowania zgonów w badaniu. Należy jednak podkreślić, że w AKL Wnioskodawcy nie odnaleziono informacji na temat liczby zgonów wśród pacjentów w poszczególnych grupach terapeutycznych. Analitycy Agencji przedstawili powyższe dane w rozdziale 4.2.1.2. niniejszej AWA.
- W przypadku włączonych do AKL Wnioskodawcy badań bioekwiwalencji należy podkreślić, że w obu opracowaniach (Fossler 2014, Burns 2017) badano preparaty zawierające tamsulozynę w dawce 0,2 mg, co nie jest zgodne z wnioskowaną prezentacją leku Findarts Duo zawierającą 0,4 mg powyższej substancji czynnej. Dodatkowo do publikacji Fossler 2014 włączono badania, w których udział brali pacjenci głównie z krajów azjatyckich (w jednym badaniu rasa kaukaska stanowiła 42%, natomiast w pozostałych dwóch badaniach wszyscy pacjenci byli rasy azjatyckiej). W publikacji Burns 2017 podkreślono, że opisane badania kliniczne były badaniami pilotażowymi, a zatem nie były wystarczające by umożliwić formalną ocenę biorównoważności.
- Opracowanie wtórne Gacci 2014 włączone do AKL Wnioskodawcy zawiera przegląd systematyczny i metaanalizę badań RCT, w których oceniano wpływ aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych na objawy dolnych dróg moczowych u mężczyzn spowodowane łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, bez odniesienia się do nasilenia objawów choroby. Należy także podkreślić, że w opracowaniu skupiono się jedynie na analizie występowania dysfunkcji wytrysku związanej z leczeniem, a nie ocenie efektywności samego leczenia. Dane odnośnie terapii skojarzonej tamsulozyną i dutasterydem pochodzą z jednego RCT CombAT, w którym powyższe substancje czynne podawano w dwóch oddzielnych tabletkach. W opracowaniu brak jest dowodów naukowych, w których interwencją jest skojarzenie i dutasteryd w jednej tabletkie, dlatego wnioskowanie na temat wpływu wnioskowanej technologii medycznej na występowanie dysfunkcji wytrysku jest obciążone ryzykiem.
- Badanie Eisen 2020 włączone do AKL Wnioskodawcy nie spełnia w pełni przyjętych kryteriów włączenia do przeglądu dla badań efektywności praktycznej, z uwagi na:
 - brak precyzyjnych informacji dotyczących kryteriów włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania, w tym brak odniesienia się do kryteriów nasilenia choroby w analizowanej populacji chorych z BPH;
 - brak informacji na temat szczegółowego dawkowania poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład leczenia skojarzonego w poszczególnych grupach terapeutycznych.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz to, że badania nie da się wykorzystać w celach porównawczych z uwagi na niewłaściwy komparator (wśród dowolnej kombinacji leków AB/5ARI nie stosowano skojarzenia DUT+TAM) wnioskowanie na temat efektywności praktycznej terapii złożonej DUT+TAM w jednej tabletkie na podstawie danych z badania Eisen 2020 w docelowej populacji chorych określonej wnioskiem refundacyjnym jest ograniczone.

- W przypadku analizy efektywności klinicznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie połączenia dutasterydu i tamsulozyny w jednej tabletkie oraz osobno w dwóch tabletkach u chorych z BPH, przez co nie dokonano oceny wpływu formy podania leku w kontekście jakości życia pacjentów (m.in.: komfort stosowania i stosowanie się do zaleceń lekarskich) oraz nie wykazano przewagi/ równorzędności klinicznej terapii dutasterydem i tamsulozyną w postaci jednej tabletki nad terapią złożoną z dwóch osobnych tabletek podawanych jednocześnie.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonego do AKL badania zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W przypadku zmiennych kategoriowych jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. odds ratio, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. risk difference, RD) oraz wartości NNTB (ang. number needed to benefit; liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego) w analizie skuteczności i wartości NNTH (ang. number needed to harm; liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego) w analizie bezpieczeństwa. Liczbę NNTB lub NNTH 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). Dla wymienionych miar wyznaczono 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval, 95% CI) oraz wartości p.

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

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- 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.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki z badania CombAT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia tamsulozyny dutasterydu w postaci dwóch oddzielnych tabletek w porównaniu monoterapii zarówno tamsulozyną, jak i dutasterydem oraz wyniki opracowania wtórnego Gacci 2014, w którym analizowano bezpieczeństwo m.in.: skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdziałach 3.2. dla opracowania wtórnego oraz 4.1. i 4.2. dla badań pierwotnych AKL Wnioskodawcy.

BADANIA BIOEKWIWALENCJI

Ze względu na niezidentyfikowanie badań skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa spełniających w pełni kryteria włączenia do niniejszej analizy, które dotyczyłyby skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny w postaci jednej tabletki z przyjętym komparatorem (DUT+TAM - w dwóch oddzielnych preparatach), poniżej przedstawiono wyniki badań z zakresu bioekwiwalencji skojarzenia tych dwóch substancji w postaci jednej oraz dwóch oddzielnych tabletek.

Fossler 2014

W ramach opracowania Fossler 2014 przedstawiono wyniki trzech badań z zakresu farmakokinetyki, w których zastosowano kapsułki złożone (FDC) zawierające dutasteryd/tamsulozynę HCl (0,5 mg/0,2 mg). W badaniach tych porównano terapię skojarzoną z produktem leczniczym Avodart™ (dutasteryd 0,5 mg) i dwoma różnymi dostępnymi na rynku produktami zawierającymi 0,2 mg tamsulozyny HCl, Harnal™ kapsułki i Harnal-D™ tabletki, które są biorównoważne względem siebie. Populacja w badaniach dotyczyła pacjentów z Japonii i innych krajów azjatyckich, w których tamsulozyna HCl (0,2 mg) jest zatwierdzona do leczenia BPH.

Wszystkie trzy badania były randomizowanymi badaniami I fazy, w których populację zdefiniowano jako wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku:

- Badanie 1 [N = 86 (NCT01254071)] było dwukresowym badaniem krzyżowym dutasterydu/tamsulozyny HCl FDC w porównaniu ze stosowanymi jednocześnie tabletkami Avodart™ i Harnal-D™. Zbadano farmakokinetykę dutasterydu i tamsulozyny po posiłku i na czczo.
- Badanie 2 [N = 27 (NCT01471678)] było czterookresowym badaniem krzyżowym dutasterydu/tamsulozyny HCl FDC w porównaniu do preparatów Avodart™ i Harnal™ kapsułki lub Harnal-D™ tabletki. Zbadano jedynie farmakokinetykę tamsulozyny po posiłku.
- Badanie 3 [N = 40 (NCT01495026)] było wielookresowym badaniem preparatu dutasterydu/tamsulozyny HCl FDC w porównaniu z podawanymi łącznie tabletkami Avodart™ i Harnal-D™. W tym badaniu badano jedynie farmakokinetykę tamsulozyny po posiłku i na czczo.

Wyniki tych trzech badań farmakokinetycznych wykazały, że:

- Wszystkie preparaty dutasterydu/tamsulozyny HCl FDC i równoczesne leczenie były dobrze tolerowane.
- W badaniu 1 dutasteryd FDC był biorównoważny z dutasterydem (Avodart™) podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną (Harnal-D™) w warunkach po posiłku i na czczo. W badaniu 1 tamsulozyna FDC miała wolniejsze uwalnianie niż tabletki Harnal-D™ podawane jednocześnie z dutasterydem (po posiłku i na czczo).
- W badaniu 2 tamsulozyna FDC zawierająca wagowo 15% peletek tamsulozyny powlekanych dojelitowo była biorównoważna z kapsułkami Harnal™ podawanymi jednocześnie z dutasterydem po posiłku.
- W badaniu 3 produkt FDC zawierający peletki tamsulozyny w stosunku 10:90 (powlekane:niepowlekane) był biorównoważny tabletkom Harnal-D™ podawanym jednocześnie z dutasterydem na czczo, ale nie po posiłku.

Podsumowując, preparaty FDC były dobrze tolerowane, a niektóre preparaty FDC były porównywalne z równoczesnym podawaniem dostępnych w na rynku produktów dutasterydu i tamsulozyny.

Burns 2017

Publikacja Burns 2017 opisuje dwa badania (NCT02184585 oraz NCT02509104) skupiające się na badaniu biodostępności FDC dutasterydu/tamsulozyny (0,5 mg/0,2 mg) w porównaniu do podawanych jednocześnie produktów referencyjnych zawierających tamsulozynę w dawce 0,2 mg (Harnal D®) i dutasteryd w dawce 0,5 mg (Avodart®). Oba badania były otwarte i randomizowane, przeprowadzone z użyciem pojedynczej dawki leku na zdrowych dorosłych mężczyznach w wieku 18-65 lat. W każdym badaniu osoby podzielono na 2 kohorty, przyjmujące lek na czczo lub po posiłku.

- Badanie 1 [N = 84; NCT01284585] było trzykresowym badaniem krzyżowym, 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 chlorowodoru tamsulozyny);
- Badanie 2 [N = 56; NCT02509104] było dwukresowym badaniem krzyżowym, w którym oceniano względną biodostępność trzeciego preparatu – FDC3 w porównaniu z tymi samymi produktami referencyjnymi co w badaniu 1.

Biodostępność badano na czczo i po posiłku – 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} (stężenie maksymalne) lub AUC (pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu) dla dutasterydu na czczo ani dla C_{max} tamsulozyny na czczo lub po posiłku.

- W przypadku FDC2 w badaniu 1 wszystkie kryteria biorównoważności zostały spełnione z wyjątkiem C_{max} tamsulozyny na czczo.
- W przypadku FDC3 w badaniu 2 kryteria biorównoważności zostały spełnione dla wszystkich punktów końcowych dutasterydu i tamsulozyny, zarówno po posiłku, jak i na czczo.
- Profile bezpieczeństwa były podobne dla wszystkich preparatów FDC i jednoczesnego leczenia skojarzonego.

Podsumowując, w obu badaniach klinicznych obserwowana farmakokinetyka dutasterydu i tamsulozyny była na ogół podobna do wcześniej zgłaszanych danych. W żadnym z badań nie wykryto nowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa. Niektóre preparaty FDC były porównywalne z równoczesnym podawaniem dostępnych w na rynku produktów dutasterydu i tamsulozyny.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie pierwotne włączone do przeglądu – CombAT

Zmiana wartości uzyskanych w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS)

Odnotowano istotną statystycznie zmianę w zakresie średniej zmiany od wartości wyjściowej pod względem wyniku uzyskanego w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS), na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM i monoterapii DUT w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności związane ze skorygowaną średnią zmianą od wartości wyjściowej w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS) [CombAT]

Czas oceny	DUT+TAM			TAM			DUT			Różnica efektu MD (95% CI)		IS (wartość p)	
	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT
1 rok*	1575	-5,60	5,95	1582	-4,50	5,97	1592	-4,20	5,98	-1,10 (-1,52; -0,68)	-1,40 (-1,82; -0,98)	TAK (<0,0001)	
2 lata*	1575	-6,20	5,95	1582	-4,30	5,97	1592	-4,90	5,98	-1,90 (-2,32; -1,48)	-1,30 (-1,72; -0,88)		
3 lata**	1575	-6,30	6,35	1582	-4,00	6,36	1592	-5,20	6,38	-2,30 (-2,74; -1,86)	-1,10 (-1,54; -0,66)		
4 lata**	1575	-6,30	6,35	1582	-3,80	6,36	1592	-5,30	6,38	-2,50 (-2,94; -2,06)	-1,00 (-1,44; -0,56)		

Skróty: SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD – średnia różnica (ang. mean difference) – stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; ŚR – średnia; IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

*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.

Podobne wyniki (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 4.1.1. AKL Wnioskodawcy) uzyskano w przypadku:

Spadku wartości uzyskanej w skali IPSS

- Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano spadek wartości uzyskanej w kwestionariuszu o $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM i monoterapii DUT w 2. roku analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i jako różnica ryzyka (RD), odpowiednio: DUT+TAM vs TAM OR (95% CI): 1,67 (1,45; 1,92), RD (95% CI): 12,08 (8,74; 15,43) i DUT+TAM vs DUT OR (95% CI): 1,42 (1,23; 1,64), RD (95% CI): 8,12 (4,80; 11,43).
- Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano spadek wartości uzyskanej w kwestionariuszu o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM i monoterapii DUT w 2. roku analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i jako różnica ryzyka (RD), odpowiednio: DUT+TAM vs TAM OR (95% CI): 1,57 (1,35; 1,84),

RD (95% CI): 8,99 (5,92; 12,05) i DUT+TAM vs DUT OR (95% CI): 1,44 (1,23; 1,68), RD (95% CI): 7,02 (3,99; 10,06).

- Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano spadek wartości uzyskanej w kwestionariuszu o ≥ 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM i monoterapii DUT w 2. roku analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i jako różnica ryzyka (RD), odpowiednio: DUT+TAM vs TAM OR (95% CI): 1,57 (1,36; 1,83), RD (95% CI): 9,98 (6,75; 13,21) i DUT+TAM vs DUT OR (95% CI): 1,38 (1,19; 1,61), RD (95% CI): 6,98 (3,79; 10,18).

Liczby uczestników z pogorszeniem objawów IPSS

- Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów, w 1., 2. i 3. roku, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD), odpowiednio: 1 rok: OR (95% CI): 0,75 (0,57; 1,00), RD (95% CI): -1,73 (-3,44; -0,03); 2 rok: OR (95% CI): 0,46 (0,28; 0,76), RD (95% CI): -1,61 (-2,63; -0,59); 3 rok: OR (95% CI): 0,33 (0,18; 0,60), RD (95% CI): -1,74 (-2,64; -0,84). W 4. roku analizy nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.
- W przypadku porównania z DUT w monoterapii odnotowano istotną statystycznie różnicę w 1. roku analizy na korzyść grupy terapii skojarzonej zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans: OR (95% CI): 0,64 (0,49; 0,85), jak i różnica ryzyka: RD (95% CI): -2,85 (-4,62; -1,09). W kolejnych latach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Redukcji w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "storage"

- Odnotowano istotną statystycznie różnicę pod względem redukcji wartości uzyskanej w podskali IPSS „storage” w stosunku do wartości wyjściowej na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM i monoterapii DUT, zarówno w 2., jak i 4. roku analizy, odpowiednio: DUT+TAM vs TAM MD (95% CI): -0,60 (-0,79; -0,41); MD (95% CI): -0,90 (-1,44; -0,36) i DUT+TAM vs DUT MD (95% CI): -0,50 (-0,69; -0,31); MD (95% CI): -0,40 (-0,64; -0,16).

Redukcji w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "voiding"

- Odnotowano istotną statystycznie różnicę pod względem redukcji wartości uzyskanej w podskali IPSS „voiding” w stosunku do wartości wyjściowej na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM i monoterapii DUT, zarówno w 2., jak i 4. roku analizy, odpowiednio: DUT+TAM vs TAM MD (95% CI): -1,30 (-1,58; -1,02); MD (95% CI): -1,60 (-2,55; -0,65) i DUT+TAM vs DUT MD (95% CI): -0,80 (-1,08; -0,52); MD (95% CI): -0,50 (-0,80; -0,20).

Zmiana wartości szczytowego natężenia przepływu moczu (Qmax)

Odnotowano istotną statystycznie zmianę w zakresie średniej zmiany natężenia przepływu moczu w stosunku do wartości wyjściowej (Qmax), na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM i monoterapii DUT w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności związane ze skorygowaną średnią zmianą od wartości wyjściowej w natężeniu przepływu moczu (Qmax) [CombAT]

Czas oceny	DUT+TAM			TAM			DUT			Różnica efektu MD (95% CI)		IS (wartość p)	
	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT
1 rok*	1477	2,00	4,61	1510	0,90	4,66	1482	1,50	4,62	1,10 (0,77; 1,43)	0,50 (0,17; 0,83)	TAK ($<0,0001$)	TAK (0,0032)
2 lata*	1492	2,40	4,64	1519	0,90	4,68	1501	1,90	4,65	1,50 (1,17; 1,83)	0,50 (0,17; 0,83)		
3 lata**	1495	2,60	4,64	1521	0,60	4,68	1504	1,90	4,65	2,00 (1,67; 2,33)	0,70 (0,37; 1,03)		
4 lata**	1495	2,40	5,03	1523	0,70	5,07	1505	2,00	5,04	1,70 (1,34; 2,06)	0,40 (0,04; 0,76)		

Skróty: SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD – średnia różnica (ang. mean difference) – stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; ŚR – średnia; IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

*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.

Podobne wyniki (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 4.1.2. AKL Wnioskodawcy) uzyskano w przypadku:

Wzrostu wartości Qmax

- Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano wzrost wartości Qmax o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM i monoterapii DUT w 2. roku analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i jako różnica ryzyka (RD), odpowiednio: DUT+TAM vs TAM OR (95% CI): 1,63 (1,41; 1,89), RD (95% CI): 11,01 (7,75; 14,27) i DUT+TAM vs DUT OR (95% CI): 1,19 (1,03; 1,37), RD (95% CI): 4,02 (0,67; 7,36).
- Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano wzrost wartości Qmax o ≥ 3 ml/sek w stosunku do wartości wyjściowej, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM i monoterapii DUT w 2. roku analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i jako różnica ryzyka (RD), odpowiednio: DUT+TAM vs TAM OR (95% CI): 1,73 (1,49; 2,01), RD (95% CI): 12,00 (8,78; 15,23) i DUT+TAM vs DUT OR (95% CI): 1,19 (1,03; 1,37), RD (95% CI): 4,01 (0,68; 7,34).

Zmiana objętości prostaty

Odnotowano istotną statystycznie zmianę w zakresie średniej procentowej zmiany objętości prostaty w stosunku do wartości początkowej, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

W przypadku porównania z monoterapią DUT odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulozyną i grupą monoterapii dutasterydem w każdym z analizowanych momentów oceny.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności związane ze skorygowaną średnią zmianą procentową od wartości wyjściowej objętości prostaty [CombAT]

Czas oceny	DUT+TAM			TAM			DUT			Różnica efektu MD (95% CI)		IS (wartość p)	
	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT +TAM vs TAM	DUT +TAM vs DUT
1 rok*	1411	-24,10	22,54	1451	-1,50	29,33	1442	-25,20	22,40	-22,60 (-24,51; -20,69)	1,10 (-0,55; 2,75)	TAK ($<0,0001$)	NIE (0,1912)
2 lata*	1427	-26,90	23,42	1465	0,00	32,15	1451	-28,00	23,24	-26,90 (-28,95; -24,85)	1,10 (-0,60; 2,80)		NIE (0,2061)
3 lata**	1430	-27,60	25,71	1468	1,60	36,02	1455	-28,80	25,18	-29,20 (-31,47; -26,93)	1,20 (-0,66; 3,06)		NIE (0,2055)
4 lata**	1430	-27,30	24,96	1468	4,60	36,02	1455	-28,00	24,79	-31,90 (-34,15; -29,65)	0,70 (-1,12; 2,52)		NIE (0,4499)

Skróty: SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD – średnia różnica (ang. mean difference) – stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; ŚR – średnia; IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

*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.

Zmiana objętości w strefie przejściowej

Odnotowano istotną statystycznie zmianę w zakresie średniej zmiany objętości w strefie przejściowej w stosunku do wartości początkowej, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

W przypadku porównania z monoterapią DUT odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulozyną i grupą monoterapii dutasterydem w każdym z analizowanych momentów oceny.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności związane ze skorygowaną średnią zmianą od wartości wyjściowej w objętości w strefie przejściowej [CombAT]

Czas oceny	DUT+TAM			TAM			DUT			Różnica efektu MD (95% CI)		IS (wartość p)	
	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT
1 rok*	150	-17,20	40,29	160	5,60	51,73	159	-15,60	42,75	-22,80 (-33,09; -12,51)	-1,60 (-10,86; 7,66)	TAK ($<0,0001$)	NIE (0,7351)
2 lata*	153	-23,40	69,64	160	8,70	103,98	164	-22,80	75,04	-32,10 (-51,63; -12,57)	-0,60 (-16,53; 15,33)	TAK (0,0014)	NIE (0,9412)
3 lata**	155	-20,90	49,43	162	14,70	74,97	164	-26,70	49,94	-35,60 (-49,52; -21,68)	5,80 (-5,11; 16,71)	TAK ($<0,0001$)	NIE (0,2981)
4 lata**	155	-17,90	55,40	163	18,20	83,50	164	-26,50	53,91	-36,10 (-51,60; -20,60)	8,60 (-3,41; 20,61)		NIE (0,1613)

Skróty: SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD – średnia różnica (ang. mean difference) – stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; ŚR – średnia; IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

*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.

Występowanie progresji klinicznej

Odnotowano istotny statystycznie wynik w zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono progresję kliniczną BPH, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM i monoterapii DUT w 4. roku analizy.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności związane ze skorygowaną średnią zmianą od wartości wyjściowej w objętości w strefie przejściowej [CombAT]

Czas oceny	DUT+TAM	TAM	DUT	Różnica efektu OR (95% CI)/ RD (95% CI)		IS (wartość p) OR (95% CI)/ RD (95% CI)		NNTB (95% CI)	
	n/N (%)			DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT
4 lata	203/1610 (12,6)	347/1611 (21,5)	289/1623 (17,8)	0,53 (0,43; 0,63)/ -8,93 (-11,51; -6,35)	0,67 (0,55; 0,81)/ -5,20 (-7,67; -2,73)	TAK ($<0,0001$)		11,20 (8,69; 15,75)	19,24 (13,04; 36,64)

Skróty: 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); IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

Dane z publikacji Roehrborn 2010.

Podobne wyniki (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 4.1.5. AKL Wnioskodawcy) uzyskano w przypadku:

Liczyby uczestników z poszczególnymi komponentami progresji klinicznej

- Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których odnotowano komponentę progresji klinicznej w postaci pogorszenia objawów o ≥ 4 punkty w skali IPSS, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM i monoterapii DUT w 4. roku analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i jako różnica ryzyka (RD), odpowiednio: DUT+TAM vs TAM OR (95% CI): 0,57 (0,46; 0,71), RD (95% CI): -5,58 (-7,77; -3,39) i DUT+TAM vs DUT OR (95% CI): 0,63 (0,50; 0,79), RD (95% CI): -4,43 (-6,57; -2,29).
- Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła komponenta progresji klinicznej w postaci AUR związanego z BPH, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM w 4. roku analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans: OR (95% CI): 0,31 (0,20; 0,48), jak i jako różnica ryzyka: RD (95% CI): -3,48 (-4,71; -2,24).
- Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła komponenta progresji klinicznej w postaci niewydolności nerek związanej z BPH, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM w 4. roku analizy, zarówno

w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans: OR (95% CI): 0,14 (0,02; 1,16), jak i jako różnica ryzyka: RD (95% CI): -0,37 (-0,72; -0,03).

Nie odnotowano istotnych statycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła komponenta progresji klinicznej w postaci AUR związanego z BPH, pomiędzy grupą terapii skojarzonej DUT+TAM a grupą monoterapii DUT w 4. roku analizy.

Nie odnotowano istotnych statycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła komponenta progresji klinicznej w postaci niewydolności nerek związanej z BPH, pomiędzy grupą terapii skojarzonej DUT+TAM a grupą monoterapii DUT w 4. roku analizy.

Nie odnotowano istotnych statycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła komponenta progresji klinicznej w postaci nietrzymania moczu związanego z BPH, pomiędzy grupą terapii skojarzonej DUT+TAM a grupą monoterapii TAM i monoterapii DUT w 4. roku analizy.

Nie odnotowano istotnych statycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła komponenta progresji klinicznej w postaci nawracającej UTI lub urosepsy związanej z BPH, pomiędzy grupą terapii skojarzonej DUT+TAM a grupą monoterapii TAM i monoterapii DUT w 4. roku analizy.

Zmiana w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS – BPH Health Status)

Odnotowano istotną statystycznie zmianę w zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem stanu zdrowia związanego z BPH (BHS), na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM i monoterapii DUT w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności związane ze skorygowaną średnią zmianą od wartości wyjściowej w stanie zdrowia związanym z BPH (BHS) [CombAT]

Czas oceny	DUT+TAM			TAM			DUT			Różnica efektu MD (95% CI)		IS (wartość p)	
	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT +TAM vs TAM	DUT +TAM vs DUT
1 rok	1575	-1,20	1,19	1583	-1,00	1,19	1592	-1,00	1,20	-0,20 (-0,28; -0,12)	-0,20 (-0,28; -0,12)	TAK (<0,0001)	
2 lata	1575	-1,40	1,19	1583	-1,10	1,19	1592	-1,10	1,20	-0,30 (-0,38; -0,22)	-0,30 (-0,38; -0,22)		
3 lata	1575	-1,50	1,19	1583	-1,10	1,19	1592	-1,20	1,20	-0,40 (-0,48; -0,32)	-0,30 (-0,38; -0,22)		
4 lata	1575	-1,50	1,19	1583	-1,10	1,19	1592	-1,30	1,20	-0,40 (-0,48; -0,32)	-0,20 (-0,28; -0,12)		

Skróty: SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD – średnia różnica (ang. mean difference) – stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; ŚR – średnia; IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

Dane z bazy clinicaltrials.gov.

Występowanie ostrego zatrzymania moczu lub operacji związanej z BPH

Odnotowano istotną statystycznie zmianę w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło ostre zatrzymanie moczu (AUR) lub u których przeprowadzono operację prostaty związaną z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM w 2., 3. i 4. roku analizy. W przypadku oceny przeprowadzonej w 1. roku analizy nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

W przypadku porównania z monoterapią DUT odnotowano brak istotnych statycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulozyną i grupą monoterapii dutasterydem w każdym z analizowanych momentów oceny.

Poniżej przedstawiono wyniki w przypadku populacji *intention-to-treat analysis* (ITT, analiza wystąpienia punktów końcowych w grupach, do których badane osoby były wyjściowo przydzielone przez randomizację, niezależnie od tego, czy ostatecznie poddano je zaplanowanej interwencji, czy też nie), szczegółowe wyniki dotyczące populacji *per protocol* (PP, zgodnie z protokołem, analiza wystąpienia punktów końcowych w grupach obejmujących osoby, które zostały poddane badanej interwencji – grupa eksperymentalna i nie zostały poddane badanej interwencji – grupa kontrolna) znajdując się w rozdziale 4.1.7. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności związane z liczbą przypadków ostrego zatrzymania moczu (AUR) lub operacji prostaty związanej z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) w populacji ITT [CombAT]

Czas oceny	DUT+TAM	TAM	DUT	Różnica efektu OR (95% CI)/ RD (95% CI)		IS (wartość p) OR (95% CI)/ RD (95% CI)		NNTB (95% CI)	
	n/N (%)			DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT
1 rok	29/1610 (1,8%)	40/1611 (2,5%)	27/1623 (1,7%)	0,72 (0,44; 1,17)/ -0,68 (-1,68; 0,32)	1,08 (0,64; 1,84)/ 0,14 (-0,76; 1,04)	TAK (0,1834/ 0,1814)	NIE (0,7643/ 0,7642)	-	-
2 lata	43/1610 (2,7%)	102/1611 (6,3%)	49/1623 (3,0%)	0,41 (0,28; 0,58)/ -3,66 (-5,09; -2,23)	0,88 (0,58; 1,34)/ -0,35 (-1,49; 0,80)	TAK (<0,0001)	NIE (0,5517/ 0,5514)	27,32 (19,66; 44,76)	-
3 lata	58/1610 (3,6%)	146/1611 (9,1%)	65/1623 (4,0%)	0,37 (0,27; 0,51)/ -5,46 (-7,13; -3,79)	0,90 (0,62; 1,29)/ -0,40 (-1,72; 0,92)		NIE (0,5500/ 0,5497)	18,31 (14,02; 26,39)	-
4 lata	67/1610 (4,2%)	191/1611 (11,9%)	84/1623 (5,2%)	0,32 (0,24; 0,43)/ -7,69 (-9,55; -5,84)	0,80 (0,57; 1,11)/ -1,01 (-2,47; 0,44)		NIE (0,1726/ 0,1715)	13,00 (10,47; 17,13)	-

Skróty: 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. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ITT – populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat); IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna
Dane z publikacji Roehrborn 2010

Podobne wyniki (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 4.1.7. AKL Wnioskodawcy) uzyskano w przypadku:

Liczby uczestników z AUR

- Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło ostre zatrzymanie moczu (AUR), na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM w 4. Roku analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans: OR (95% CI): 0,31 (0,21; 0,45), jak i jako różnica ryzyka: RD (95% CI): -4,59 (-6,01; -3,17). W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Liczby uczestników z operacją związaną z BPH

- Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których wymagane było przeprowadzenie operacji związanej z BPH, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM w 4. Roku analizy, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans: OR (95% CI): 0,28 (0,20; 0,41), jak i jako różnica ryzyka: RD (95% CI): -5,46 (-6,97; -3,95). W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Diagnoza raka prostaty

Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których zdiagnozowano raka prostaty, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM w 4. roku analizy. W przypadku porównania z monoterapią DUT odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulozyną i grupą monoterapii dutasterydem w analizowanym momencie oceny.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności związane z liczbą diagnoz raka prostaty [CombAT]

Czas oceny	DUT +TAM	TAM	DUT	Różnica efektu OR (95% CI)/ RD (95% CI)		IS (wartość p) OR (95% CI)/ RD (95% CI)		NNTB (95% CI)	
	n/N (%)			DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT
4 lata	37/1610 (2,3%)	63/1611 (3,9%)	42/1623 (2,6%)	0,58 (0,38; 0,87)/ -1,61 (-2,81; -0,42)	0,89 (0,57; 1,39)/ -0,29 (-1,35; 0,77)	TAK (0,0091/ 0,0083)	NIE (0,5940/ 0,5937)	62,02 (35,60; 240,45)	-

Skróty: 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); IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

Dane z publikacji Roehrborn 2011b

Liczba uczestników z makroskopową hematurią – ogólnie

Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia ogółem, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM w 4. Roku analizy. W przypadku porównania z monoterapią DUT odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterylem i tamsulozyną i grupą monoterapii dutasterylem w analizowanym momencie oceny.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności związane z liczbą uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia – ogółem [CombAT]

Czas oceny	DUT +TAM	TAM	DUT	Różnica efektu OR (95% CI)/ RD (95% CI)		IS (wartość p) OR (95% CI)/ RD (95% CI)		NNTB (95% CI)	
	n/N (%)			DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT
4 lata	53/1610 (3,3%)	81/1611 (5,0%)	70/1623 (4,3%)	0,64 (0,45; 0,92)/ -1,74 (-3,11; -0,36)	0,76 (0,52; 1,09)/ -1,02 (-2,34; 0,30)	TAK (0,0143/ 0,0135)	NIE (0,1303/ 0,1288)	57,60 (32,12; 279,16)	-

Skróty: 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); IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

Dane z bazy clinicaltrials.gov.

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

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia niesklasyfikowanym jako związane z BPH w 4. Roku analizy, pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterylem i tamsulozyną i grupą monoterapii tamsulozyną. W zakresie porównania terapii skojarzonej z monoterapią dutasterylem odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie różnicy ryzyka (RD), jednak wynik w postaci ilorazu szans (OR) wskazał na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności związane z liczbą uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia – niesklasyfikowanym jako związane z BPH [CombAT]

Czas oceny	DUT +TAM	TAM	DUT	Różnica efektu OR (95% CI)/ RD (95% CI)		IS (wartość p) OR (95% CI)/ RD (95% CI)		NNTB (95% CI)	
	n/N (%)			DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT
4 lata	15/1610 (0,9%)	25/1611 (1,6%)	28/1623 (1,7%)	0,60 (0,31; 1,14)/ -0,62 (-1,38; 0,14)	0,54 (0,29; 1,01)/ -0,79 (-1,58; -0,01)	NIE (0,1159/ 0,1119)	NIE/ TAK (0,0525/ 0,0485)	-	-/ 126,02 (63,22; 19437,56)

Skróty: 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); IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

Dane z bazy clinicaltrials.gov.

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

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia klasyfikowanym jako związane z BPH w 4. Roku analizy, pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulozyną i grupą monoterapii tamsulozyną. W zakresie porównania terapii skojarzonej z monoterapią dutasterydem także nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności związane z liczbą uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia – klasyfikowanym jako związane z BPH [CombAT]

Czas oceny	DUT +TAM	TAM	DUT	Różnica efektu OR (95% CI)/ RD (95% CI)		IS (wartość p) OR (95% CI)/ RD (95% CI)		NNTB (95% CI)	
	n/N (%)			DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT
4 lata	40/1610 (2,5%)	56/1611 (3,5%)	45/1623 (2,8%)	0,71 (0,47; 1,07)/ -0,99 (-2,17; 0,18)	0,89 (0,58; 1,38)/ -0,29(-1,39; 0,81)	NIE (0,0995/ 0,0978)	NIE (0,6088/ 0,6085)	-	-

Skróty: 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); IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

Dane z bazy clinicaltrials.gov.

Liczba pacjentów z hematospermią – ogólnie

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniem hematospermią ogółem w 4. Roku analizy, pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulozyną i grupą monoterapii tamsulozyną. W zakresie porównania terapii skojarzonej z monoterapią dutasterydem także nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności związane z liczbą uczestników ze zdarzeniem hematospermią – ogółem [CombAT]

Czas oceny	DUT +TAM	TAM	DUT	Różnica efektu OR (95% CI)/ RD (95% CI)		IS (wartość p) OR (95% CI)/ RD (95% CI)		NNTB (95% CI)	
	n/N (%)			DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT
4 lata	18/1610 (1,1%)	20/1611 (1,2%)	19/1623 (1,2%)	0,90 (0,47; 1,71)/ -0,12 (-0,87; 0,62)	0,95 (0,50; 1,83)/ -0,05(-0,79; 0,68)	NIE (0,7457/ 0,7456)	NIE (0,8881)	-	-

Skróty: 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); IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

Dane z bazy clinicaltrials.gov.

Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermią- niezwiązane z BPH

Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniem hematospermią niesklasyfikowanym jako związane z BPH w 4. roku analizy, pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulozyną i grupą monoterapii tamsulozyną w zakresie różnicy ryzyka (RD), jednak wynik w postaci ilorazu szans (OR) wskazał na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem w zakresie tego punktu końcowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności związane z liczbą uczestników ze zdarzeniem hematospermii – niesklasyfikowanym jako niezwiązane z BPH [CombAT]

Czas oceny	DUT +TAM	TAM	DUT	Różnica efektu OR (95% CI)/ RD (95% CI)		IS (wartość p) OR (95% CI)/ RD (95% CI)		NNTB (95% CI)	
	n/N (%)			DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT
4 lata	2/1610 (0,1%)	9/1611 (0,6%)	3/1623 (0,2%)	0,22 (0,05; 1,03)/ -0,43 (-0,84; -0,03)	0,67 (0,11; 4,03)/ -0,06 (-0,33; 0,21)	NIE/ TAK (0,0540/ 0,0344)	NIE (0,6631/ 0,6607)	-/ 230,18 (119,47; 3140,06)	-

Skróty: 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); IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

Dane z bazy clinicaltrials.gov.

Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospermii - związane z BPH

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniem hematospermii sklasyfikowanym jako związane z BPH w 4. roku analizy, pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterydem i tamsulozyną i grupą monoterapii tamsulozyną. W zakresie porównania terapii skojarzonej z monoterapią dutasterydem także nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności związane z liczbą uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii po rozpoczęciu leczenia – sklasyfikowanym jako związane z BPH [CombAT]

Czas oceny	DUT +TAM	TAM	DUT	Różnica efektu OR (95% CI)/ RD (95% CI)		IS (wartość p) OR (95% CI)/ RD (95% CI)		NNTB (95% CI)	
	n/N (%)			DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT
4 lata	17/1610 (1,1%)	11/1611 (0,7%)	17/1623 (1,0%)	1,55 (0,72; 3,32)/ 0,37 (-0,27; 1,01)	1,01 (0,51; 1,98)/ 0,01 (-0,69; 0,71)	NIE (0,2578/ 0,2540)	NIE (0,9812/ 0,9812)	-	-

Skróty: 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); IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

Dane z bazy clinicaltrials.gov.

Liczba wizyty u lekarza

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

- Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie liczby nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa w związku z objawami AUR od ostatniej wizyty w ramach badania pomiędzy grupą terapii skojarzonej oraz grupą monoterapii tamsulozyną i grupą monoterapii dutasterydem w żadnym z punktów czasowych oceny.

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?”

- Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie 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?” pomiędzy grupą terapii skojarzonej oraz grupą monoterapii tamsulozyną i grupą monoterapii dutasterydem w żadnym z punktów czasowych oceny.

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, istotną statystycznie różnicę w przypadku porównania terapii skojarzonej z monoterapią tamsulozyną, odnotowano jedynie w 21. miesiącu w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD), natomiast w przypadku terapii skojarzonej z monoterapią dutasterydem istotną statystycznie różnicę odnotowano jedynie w 24. miesiącu w przypadku efektów

wyrażonych jako różnica ryzyka (RD). W przypadku pozostałych punktów czasowych oceny nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

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 tamsulozyną pomiędzy porównywanymi grupami nie odnotowano istotnych statycznie różnic w żadnym z punktów czasowych oceny. W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy terapii skojarzonej odnotowano w przypadku oceny w 3. miesiącu analizy. W przypadku pozostałych punktów czasowych nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

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 – infekcji dróg moczowych (ang. Urinary Tract Infections), UI – niemożności utrzymania moczu (ang. Urinary Incontinence), 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.), istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii tamsulozyną odnotowano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) w 12. miesiącu analizy. W 45. miesiącu istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii skojarzonej odnotowano tylko w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD).
- W przypadku porównania z monoterapią dutasterydem, istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii dutasterydem odnotowano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) w 15. miesiącu analizy. W 48. miesiącu istotną statystycznie różnicę 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.

Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa (ambulatoryjnych), niezwiązanych z badaniem (w tym wizyt wynikających z ZUM – zakażenia układu moczowego, 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.), istotną statystycznie różnicę odnotowano na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną w odniesieniu do monoterapii tamsulozyną, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD) w 12. i 15. miesiącu analizy.
- 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.

Szczegółowe wyniki dotyczące wizyt u lekarza przedstawiono w rozdziale 4.1.12. AKL Wnioskodawcy.

Jakość życia - postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM)

Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej wartości uzyskanej w kwestionariuszu PPSM, na korzyść terapii skojarzonej DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM, jak i monoterapii DUT w 12. i 24. miesiącu analizy. Nie było możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej w 48. tygodniu ze względu na niekompletne dane w publikacji (brak raportowania odchylenia standardowego).

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności związane ze średnią zmianą w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej wartości uzyskanej w kwestionariuszu PPSM [CombAT]

Czas oceny	DUT+TAM			TAM			DUT			Różnica efektu MD (95% CI)		IS (wartość p)	
	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT +TAM vs TAM	DUT +TAM vs DUT
1 rok*	1610	-6,20	7,22	1611	-5,20	7,22	1623	-4,40	7,25	-1,00 (-1,50; -0,50)	-1,80 (-2,30; -1,30)	TAK (0,0001)	TAK (<0,0001)
2 lata*	1610	-6,70	7,62	1611	-4,80	7,63	1623	-5,10	7,65	-1,90 (-2,43; -1,37)	-1,60 (-2,13; -1,07)	TAK (<0,0001)	
4 lata**	1610	-7,00	b.d.	1611	-4,10	b.d.	1623	-5,50	b.d.	-	-	-	-

Skróty: SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD – średnia różnica (ang. mean difference) – stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; ŚR – średnia; IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

*Dane z publikacji Barkin 2009, **Dane z publikacji Montorsi 2010

Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na poszczególne pytania w 12-elementowym kwestionariuszu PPSM przedstawiono w rozdziale 4.2.1. AKL Wnioskodawcy.

Jakość życia - wpływ problemów moczowych na ogólny stan zdrowia i aktywność BPH impact index (BII)

Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w BPH Impact Index (BII), na korzyść terapii skojarzonej DUT+TAM w odniesieniu do monoterapii TAM, jak i monoterapii DUT w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności związane ze skorygowaną średnią zmianą od wartości wyjściowej w BPH Impact Index (BII) [CombAT]

Czas oceny	DUT+TAM			TAM			DUT			Różnica efektu MD (95% CI)		IS (wartość p)	
	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	N	ŚR	SD	DUT+TAM vs TAM	DUT+TAM vs DUT	DUT +TAM TAM	DUT +TAM vs DUT
1 rok	1574	-1,90	2,38	1582	-1,60	2,39	1593	-1,50	2,39	-0,30 (-0,47; -0,13)	-0,40 (-0,57; -0,23)	TAK (0,0004)	TAK (<0,0001)
2 lata	1574	-2,10	2,78	1582	-1,50	2,78	1593	-1,70	2,79	-0,60 (-0,79; -0,41)	-0,40 (-0,59; -0,21)	TAK (<0,0001)	TAK (0,0001)
3 lata	1574	-2,20	2,78	1582	-1,30	2,78	1593	-1,80	2,79	-0,90 (-1,09; -0,71)	-0,40 (-0,59; -0,21)		
4 lata	1574	-2,20	2,78	1582	-1,20	2,78	1593	-1,80	2,79	-1,00 (-1,19; -0,81)	-0,40 (-0,59; -0,21)		

Skróty: SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD – średnia różnica (ang. mean difference) – stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; ŚR – średnia; IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

Dane z publikacji Barkin 2009, i z bazy clinicaltrials.gov.

Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na poszczególne pytania w 4-elementowym kwestionariuszu BII przedstawiono w rozdziale 4.2.2. AKL Wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie pierwotne włączone do przeglądu – CombAT

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Liczebność populacji ogółem dla analizowanych ramion DUT+TAM, TAM i DUT wyniosła odpowiednio: 1 610, 1611, 1623 pacjentów (populacja ITT). Poniżej przedstawiono dostępne dane dla najdłuższego okresu obserwacji (48. miesiąc analizy).

Zdarzenia niepożądane (AEs, ang. Adverse Events)

Występowanie jakichkolwiek AEs było zbliżone w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupami monoterapii po 48 miesiącach leczenia, niemniej jakiegokolwiek AEs związane z badanym lekiem występowały istotnie częściej w grupie leczonej terapią skojarzoną w porównaniu do monoterapii dutasterydem lub tamsulozyną po 48 miesiącach leczenia (p <0,0001).

Zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. Serious Adverse Events)

Występowanie jakichkolwiek SAEs obserwowano istotnie częściej w grupie leczonej terapią skojarzoną w porównaniu do monoterapii tamsulozyną po 48 miesiącach leczenia (OR: p=0,0371, RD: p=0,0368), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do monoterapii dutasterydem. W przypadku jakichkolwiek SAEs związanych z badanym lekiem, ich występowanie było zbliżone w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupami monoterapii po 48 miesiącach leczenia.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Odsetki wycofania udziału z badania z powodu AEs i AEs związanych z lekiem były podobne we wszystkich grupach terapeutycznych, odpowiednio: 13% w grupie leczenia skojarzonego, 14% w grupie dutasterydu, 12% w grupie tamsulozyny oraz 6% w grupie leczenia skojarzonego i 4% zarówno w grupie dutasterydu, jak i tamsulozyny.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Po 48 miesiącach w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do monoterapii tamsulozyną istotnie większe było występowanie takich AEs jak: dysfunkcja erekcji (p <0,0001), ejakulacja wsteczna (p <0,0001), spadek libido (OR: p=0,0011, RD: p=0,0009), brak ejakulacji (p=0,0001), spadek objętości nasienia (OR: p=0,0224, RD: p=0,0198), brak libido (OR: p=0,0224, RD: p=0,0198), powiększenie piersi (OR: p=0,0224, RD: p=0,0198).

Podobne wyniki otrzymano między grupami terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii dutasterydem, gdzie terapia DUT+TAM prowadziła do istotnie większego występowania takich AEs jak: dysfunkcja erekcji (OR: p=0,0384, RD: p=0,0379), ejakulacja wsteczna (p <0,0001), brak ejakulacji (OR: p=0,0001, RD: p<0,0001), spadek objętości nasienia (OR: p=0,0210, RD: p=0,0186), brak libido (OR: p=0,0210, RD: p=0,0186) czy też zawroty głowy (OR: p=0,0210, RD: p=0,0186).

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 tamsulozyny 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 tamsulozyny.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej, wyniki dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych ograniczono do tych, w których osiągnięto poziom istotności statystycznej dla miary OR lub RD, wyniki dla pozostałych zdarzeń niepożądanych zawarto w rozdziale 4.3. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa związane z występowaniem AEs [CombAT]

Punkt końcowy	Grupa	n/N (%)	OR (95%CI) RD (95% CI)	IS
Jakiekolwiek AEs	DUT + TAM vs TAM	1175/1610 (73) 1160/1611 (72)	1,05 (0,90; 1,23) 0,98 (-2,11; 4,06)	OR=NIE RD=NIE
	DUT + TAM vs DUT	1175/1610 (73) 1185/1623 (73)	1,00 (0,85; 1,17) -0,03 (-3,09; 3,03)	
Jakiekolwiek SAEs	DUT + TAM vs TAM	306/1610 (19) 354/1611 (22)	0,83 (0,70; 0,99) -2,97 (-5,75; -0,18)	OR=TAK RD=TAK
	DUT + TAM vs DUT	306/1610 (19%) 341/1623 (21%)	0,88 (0,74; 1,05) -2,00 (-4,76; 0,75)	
Jakiekolwiek AEs związane z badanym lekiem	DUT + TAM vs TAM	451/1610 (28*) 306/1611 (19)	1,66 (1,41; 1,96) 9,02 (6,11; 11,93)	OR=TAK RD=TAK
	DUT + TAM vs DUT	451/1610 (28*) 341/1623 (21)	1,46 (1,24; 1,72) 7,00 (4,05; 9,96)	
Jakiekolwiek SAEs związane z badanym lekiem	DUT + TAM vs TAM	<16/1610 (<1) <16/1611 (<1)	1,00 (0,50; 2,01) 0,00 (-0,68; 0,69)	OR=NIE RD=NIE
	DUT + TAM vs DUT	<16/1610 (<1) <16/1623 (<1)	1,01 (0,50; 2,02) 0,01 (-0,67; 0,69)	

Jakiegokolwiek AEs prowadzące do przerwania leczenia	DUT + TAM vs TAM	209/1610 (13) 226/1611 (14)	0,91 (0,75; 1,12) -1,05 (-3,41; 1,31)	OR=NIE RD=NIE
	DUT + TAM vs DUT	209/1610 (13) 195/1623 (12)	1,09 (0,89; 1,35) 0,97 (-1,31; 3,25)	
Jakiegokolwiek AEs związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia	DUT + TAM vs TAM	97/1610 (6) 64/1611 (4)	1,55 (1,12; 2,14) 2,05 (0,55; 3,56)	OR=TAK RD=TAK
	DUT + TAM vs DUT	97/1610 (6) 65/1623 (4)	1,54 (1,11; 2,12) 2,02 (0,52; 3,52)	
Dysfunkcja erekcji	DUT + TAM vs TAM	145/1610 (9); 81/1611 (5)	1,87 (1,41; 2,48) 3,98 (2,22; 5,74)	OR=TAK RD=TAK
	DUT + TAM vs DUT	145/1610 (9); 114/1623 (7)	1,31 (1,01; 1,69) 1,98 (0,11; 3,85)	
Ejakulacja wsteczna	DUT + TAM vs TAM	64/1610 (4) 16/1611 (1)	4,13 (2,38; 7,17) 2,98 (1,91; 4,05)	OR=TAK RD=TAK
	DUT + TAM vs DUT	64/1610 (4) <16/1623 (<1)	4,16 (2,39; 7,22) 2,99 (1,92; 4,06)	
Spadek libido	DUT + TAM vs TAM	64/1610 (4) 32/1611 (2)	2,04 (1,33; 3,14) 1,99 (0,82; 3,16)	OR=TAK RD=TAK
	DUT + TAM vs DUT	64/1610 (4) 49/1623 (3)	1,33 (0,91; 1,94) 0,96 (-0,31; 2,22)	
Brak ejakulacji	DUT + TAM vs TAM	48/1610 (3) <16/1611 (<1)	3,06 (1,73; 5,42) 1,99 (1,03; 2,95)	OR=TAK RD=TAK
	DUT + TAM vs DUT	48/1610 (3%) <16/1623 (<1)	3,09 (1,75; 5,46) 2,00 (1,04; 2,96)	
Spadek objętości nasienia	DUT + TAM vs TAM	32/1610 (2) <16/1611 (<1)	2,02 (1,10; 3,70) 0,99 (0,16; 1,83)	OR=TAK RD=TAK
	DUT + TAM vs DUT	32/1610 (2) <16/1623 (<1)	2,04 (1,11; 3,73) 1,00 (0,17; 1,84)	
Brak libido	DUT + TAM vs TAM	32/1610 (2) 16/1611 (1)	2,02 (1,10; 3,70) 0,99 (0,16; 1,83)	OR=TAK RD=TAK
	DUT + TAM vs DUT	32/1610 (2) 16/1623 (1)	2,04 (1,11; 3,73) 1,00 (0,17; 1,84)	
Zawroty głowy	DUT + TAM vs TAM	32/1610 (2) 32/1611 (2)	1,00 (0,61; 1,64) 0,00 (-0,96; 0,97)	OR=NIE RD=NIE
	DUT + TAM vs DUT	32/1610 (2) <16/1623 (<1)	2,04 (1,11; 3,73) 1,00 (0,17; 1,84)	
Powiększenie piersi	DUT + TAM vs TAM	32/1610 (2) <16/1611 (<1)	2,02 (1,10; 3,70) 0,99 (0,16; 1,83)	OR=TAK RD=TAK
	DUT + TAM vs DUT	32/1610 (2) 32/1623 (2)	1,01 (0,61; 1,65) 0,02 (-0,94; 0,98)	

Skróty: OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); IS- istotność statystyczna; DUT – dutasteryd; TAM – tamsulozyna

*Leczenie skojarzone vs dutasteryd i tamsulozyna p < 0,001

Dane na podstawie Roehrborn 2010 oraz bazy clinicaltrials.gov.

Dodatkowe dane dotyczące AEs prowadzących do zgonu przedstawione przez analityków Agencji

Informacje na temat występowania zgonów w badaniu CombAT odnalezione w bazie clinicaltrials.gov.:

- We wszystkich grupach terapeutycznych, odpowiednio w grupie leczenia skojarzonego DUT+TAM i grup monoterapii poszczególnymi substancjami DUT i TAM, odnotowano po jednym zgonie (<0,1%), w tym w grupie monoterapii DUT zgon określono jako nagła śmierć.

Badanie wtórne włączone do przeglądu – Gacci 2014

W ramach wyszukiwania do metaanalizy włączono łącznie 23 artykuły. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki w odniesieniu do występowania dysfunkcji wytrysku (EJD) w przebiegu leczenia alfa-blokerami (AB) lub inhibitorami 5-alfareduktazy (5-ARI) w monoterapii lub w skojarzeniu:

- 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 sylodosynę (OR: 32,5; p <0,0001), gdzie tamsulozyna wiązała się ze znacznie niższym ryzykiem EjD niż sylodosyna (OR: 0,09; p <0,00001).
- Meta-regresja wykazała, że EjD było związane z IPSS i Qmax 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 Qmax (0,522; p <0,0001).
- EjD było istotnie częstsze w przypadku 5-ARI 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 5-ARI (OR: 2,76; p = 0,02).

Wnioski autorów: Zarówno AB, jak i 5-ARI 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 5-ARI spowodowała 3-krotnie zwiększone ryzyko EjD w porównaniu z samymi AB lub 5-ARI. Dane te mogą być istotne zarówno przy doborze leków, jak i poradnictwie dla pacjentów.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badania efektywności praktycznej Eisen 2020

Retrospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne Eisen 2020 dotyczące zastosowania leczenia dutasterydem i tamsulozyną (DUT+TAM) w postaci jednej tabletki lub alfa-blokerem i inhibitorem 5-alfa reduktazy (AB/5ARI) w dowolnej kombinacji (tj. finasteryd w połączeniu z którymkolwiek z następujących leków: tamsulozyna, alfuzosyna, terazosyna, doksazosyna i silodosyna) u chorych z BPH w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej – poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Łącznie uwzględniono 141 667 pacjentów \geq 45 lat z BPH (DUT+TAM: n=86 057; AB/5ARI: n=55 610) leczonych od 1 lipca 2011 r. do 30 listopada 2017 r., korzystając z niemieckiej bazy danych IMS LRx (IQVIA). W celu włączenia do badania dane dotyczące pacjentów musiały pochodzić z okresu co najmniej 6 miesięcy przed datą indeksowania, aby umożliwić ocenę wszelkich poprzedzających zabiegów.

Wyniki w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych:

- Zaobserwowano niewielkie różnice w wytrwałości (ang. persistence) mierzonej jako czas do przerwania leczenia (definiowany jako 90-dniowa przerwa w terapii) pomiędzy ramionami leczenia.
- W 12. msc. u 41,8% pacjentów leczonych DUT+TAM i 41,0% pacjentów leczonych skojarzoną terapią AB/5ARI trwało w stosowaniu terapii (p <0,0001); w 24. msc. w stosowaniu terapii trwało odpowiednio 28,2% i 27,1% pacjentów (p <0,0001). W 48. msc. zaobserwowano odsetek pacjentów leczonych DUT+TAM na poziomie 16,6%, a w przypadku terapii AB/5ARI na leczeniu pozostawało 17% chorych.
- Większy odsetek pacjentów leczonych DUT+TAM przestrzegało zaleceń mierzone jako wskaźnik posiadania leku (ang. medication possession ratio, MPR) \geq 0,80, \geq 0,75 i \geq 0,70 w porównaniu z terapią skojarzoną AB/5ARI (odpowiednio: 63,1 vs 57,8; 67,8 vs 62,6; 71,8 vs 66,9, p <0,0001), które opierało się na porównaniu średniego czasu przepisywania leków i oczekiwanego czasu trwania leczenia.

Wnioski autorów: Niewielkie różnice zaobserwowane w wytrwałości między ramionami terapii mogą nie przekładać się na zmianę istotną klinicznie. 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.

Wyniki poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badania CONDUCT

Badanie FDC114615 (CONDUCT) jest dwuletnim, wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem mającym na celu ocenę skuteczności produktu jednotabletkowego zawierającego dutasteryd 0,5 mg

i tamsulozynę 0,4 mg w porównaniu z baczłą obserwacją z możliwością wdrożenia terapii tamsulozyną, u mężczyzn nieleczonych wcześniej z umiarkowanymi objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego (BPH) i ryzykiem progresji. Możliwość wdrożenia terapii tamsulozyną 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.

W AKL Wnioskodawcy, podkreślono, że badania nie da się wykorzystać w celach porównawczych (niewłaściwy komparator), jednak ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, poniżej zaprezentowano główne wnioski dotyczące oceny efektywności terapii jednodawkowej dutasterydu i tamsulozyny w porównaniu z baczłą obserwacją z możliwością wdrożenia terapii tamsulozyną, szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 8.3. AKL Wnioskodawcy:

- Wyniki badania CONDUCT wykazały, że podanie terapii skojarzonej dutasterydem i tamsulozyną w postaci jednej tabletki spowodowało większą poprawę objawów niż obserwacja i ew. dodanie tamsulozyny, jeśli objawy nie uległy poprawie ($p < 0,001$). Leczenie jednodawkową terapią skojarzoną istotnie zmniejszyło względne ryzyko progresji klinicznej BPH w porównaniu z grupą obserwacji ($p < 0,001$). W zakresie parametrów jakości życia, zgodnie z wynikami uzyskanymi w kwestionariuszu BII i pytaniu 8. kwestionariusza IPSS, poprawę zaobserwowano w obu grupach terapeutycznych, ale była ona istotnie większa w przypadku terapii skojarzonej ($p < 0,001$).
- Jeśli chodzi o zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, najczęściej występującymi w obu grupach były te, które miały wpływ na funkcje seksualne. 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. 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 tamsulozyną (średnia całkowita ekspozycja 566,3 dni). U żadnego z pacjentów w grupie terapii skojarzonej nie zdiagnozowano raka prostaty. Trzech pacjentów z grupy kontrolnej, w tym dwóch, którzy rozpoczęli tamsulozynę, zmarło; żadnego zgonu nie uznano za związany z leczeniem.

Mimo iż badania nie da się wykorzystać w celach porównawczych, zdecydowano się także przedstawić najważniejsze wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z ramienia interwencji, które znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 5.1.1., tabele: 145., 146. oraz 147, poniżej opisano wyniki zaobserwowane w grupie terapii skojarzonej (DUT+TAM) z ostatniego okresu oceny (24 msc.):

- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS), średnia (SE): -5,4 (0,25).
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w kwestionariuszu BII (BPH Impact Index), średnia (SE): -2,4 (0,12).
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem oceny BHS (BPH Health Status), średnia (SE): -1,5 (0,06).
- Liczba pacjentów z poprawą pod względem całkowitej międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS), n (%): ≥ 2 punkty: 295 (82); ≥ 3 punkty: 277 (77); $\geq 25\%$: 261 (73).
- Profil bezpieczeństwa jednodawkowej terapii skojarzonej był zgodny z ustalonymi profilami dutasterydu i tamsulozyny. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wystąpiły u 190 pacjentów (51%), w tym 38 pacjentów (10%) miało poważne zdarzenia niepożądane. U 87 pacjentów (24%) zaobserwowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a u 27 pacjentów (7%) przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. W grupie interwencji nie wystąpił żaden zgon.

Wnioski autorów: Terapia skojarzona dutasterydem i tamsulozyną oraz porady dotyczące stylu życia doprowadziły do szybkiej i trwałej poprawy u mężczyzn z umiarkowanymi objawami BPH i ryzykiem progresji ze znacznie większą poprawą objawów i QoL oraz znacząco zmniejszonym ryzykiem progresji BPH w porównaniu z baczłą obserwacją z możliwością wdrożenia terapii tamsulozyną.

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

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Findarts Duo):

Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Findarts Duo jest przeciwwskazany:

- u kobiet, dzieci i młodzieży,
- u pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5-alfa-reduktazy, tamsulozynę (również w przypadku obrzęku naczynioruchowego wywołanego przez tamsulozynę) lub na którąkolwiek z innych substancji pomocniczych,
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie,
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rak gruczołu krokowego i guzy o wysokim stopniu złośliwości

Związek pomiędzy przyjmowaniem dutasterydu i występowaniem raka gruczołu krokowego, klasyfikowanego na 8-10 punktów w skali Gleasona, jest niejasny. Dlatego też, mężczyźni przyjmujący skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny chlorowodorku powinni być regularnie monitorowani pod względem możliwości wystąpienia raka gruczołu krokowego

Swoisty antygen sterczowy (PSA)

Oznaczanie stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA) w surowicy stanowi istotny wskaźnik w wykrywaniu raka gruczołu krokowego. Dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną chlorowodorkiem powoduje zmniejszenie średniego stężenia tego antygeny w surowicy o około 50% po 6 miesiącach leczenia.

Pacjenci przyjmujący skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny chlorowodorku powinni mieć ponownie oznaczone nowe wyjściowe stężenie PSA po 6 miesiącach terapii, stężenie to powinno być również regularnie monitorowane. Jakikolwiek potwierdzony wzrost stężenia antygeny w trakcie terapii skojarzeniem dutasterydu i tamsulozyny chlorowodorku w stosunku do najniższego jego poziomu, może świadczyć o wystąpieniu raka gruczołu krokowego lub o niestosowaniu się pacjenta do zaleceń dotyczących leczenia. Taka sytuacja powinna być dokładnie oceniona, nawet jeśli zmienione wartości zawierają się w zakresie wyników badań uzyskiwanych standardowo u mężczyzn nie przyjmujących inhibitora 5-alfa-reduktazy. W trakcie wykonywania porównania stężenia PSA u pacjenta przyjmującego dutasteryd należy również wziąć pod uwagę jego wcześniejsze wyniki PSA. Po ustaleniu nowego wyjściowego stężenia PSA, leczenie skojarzeniem dutasterydu i tamsulozyny chlorowodorku nie będzie miało wpływu na możliwość stosowania PSA jako wskaźnika w diagnozowaniu wystąpienia raka gruczołu krokowego.

Całkowite stężenie PSA wraca do wartości wyjściowej w czasie 6 miesięcy od zakończenia terapii. Nawet pod wpływem skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny chlorowodorku, stosunek wolnego PSA do całkowitego PSA pozostaje stały. Jeśli lekarz zdecyduje się używać wartości wolnego PSA wyrażonej w procentach w diagnostyce raka gruczołu krokowego u mężczyzn stosujących skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny chlorowodorku, nie jest wymagane skorygowanie otrzymanej wartości.

Badanie *per rectum*, jak również inne badania mające na celu diagnostykę raka gruczołu krokowego oraz innych schorzeń mogących dawać te same objawy co BPH, powinny być wykonane u pacjentów przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii skojarzeniem dutasterydu i tamsulozyny chlorowodorku, a następnie powinny być regularnie powtarzane.

Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym

W dwóch, trwających 4 lata badaniach klinicznych częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa określająca zgłoszone zdarzenia, głównie niewydolność serca i zastoinową niewydolność serca) była nieznacznie większa wśród pacjentów przyjmujących w skojarzeniu dutasteryd i antagonistę receptora α_1 -adrenergicznego, głównie tamsulozynę, niż wśród pacjentów, u których nie stosowano leczenia skojarzonego. Jednakże, częstość występowania niewydolności serca w tych badaniach była niższa we wszystkich aktywnie leczonych grupach w porównaniu z grupą stosującą placebo, a inne dostępne dane dotyczące stosowania dutasterydu lub antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego nie potwierdzają twierdzenia, że istnieje zwiększone ryzyko dla układu sercowo-naczyniowego.

Nowotwory gruczołu sutkowego

Lekarz powinien poinstruować pacjenta, że należy niezwłocznie zgłosić wszelkie zmiany zauważone w tkance sutka, takie jak pojawienie się guzków czy też wydzielin z brodawki sutkowej.

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min), ponieważ nie prowadzono badań w tej grupie pacjentów.

Niedociśnienie

Ortostatyczne: pacjentom rozpoczynającym stosowanie skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny chlorowodoru należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia pierwszych objawów niedociśnienia ortostatycznego (zawroty głowy, uczucie osłabienia) przyjęli pozycję siedzącą lub leżącą, do czasu ustąpienia objawów. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, u pacjenta stosującego antagonistów receptora α 1-adrenergicznego, przed pierwszym użyciem inhibitorów PDE5 parametry hemodynamiczne powinny być stabilne.

Objawowe: zalecana jest ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów receptora α 1-adrenergicznego w tym tamsulozyny z inhibitorami PDE5 (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil). Zarówno produkty lecznicze blokujące receptory α 1-adrenergiczne jak i inhibitory PDE5 należą do produktów leczniczych rozszerzających naczynia krwionośne, które mogą obniżać ciśnienie krwi. Skojarzone stosowanie produktów leczniczych z obu tych rodzajów może doprowadzić do wystąpienia niedociśnienia objawowego.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia skojarzeniem dutasterydu i tamsulozyny chlorowodoru u pacjentów, u których planowana jest operacja usunięcia zaćmy.

Podczas kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego chirurdzy operujący zaćmę i okuliści powinni zebrać wywiad czy pacjenci z zaplanowanymi zabiegami usunięcia zaćmy otrzymują lub otrzymywali skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny chlorowodoru, aby zabezpieczyć odpowiednie środki na wypadek wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki.

Istnieją pojedyncze doniesienia o celowości zaprzestania stosowania tamsulozyny na 1 do 2 tygodni przed zabiegiem usunięcia zaćmy, ale ani korzyści wynikające z takiego postępowania, ani czas zaprzestania leczenia nie zostały określone.

Uszkodzone kapsułki

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

Inhibitory CYP3A4 i CYP2D6

Równoczesne stosowanie tamsulozyny chlorowodoru z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem) lub w mniejszym stopniu z silnymi inhibitorami CYP2D6 (np. paroksetyną) może zwiększyć ekspozycję na tamsulozynę. W związku z tym nie jest zalecane stosowanie tamsulozyny chlorowodoru u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A4 oraz zaleca się ostrożne jego stosowanie u pacjentów stosujących umiarkowany inhibitor CYP3A4, silny bądź umiarkowany inhibitor CYP2D6 lub kombinację inhibitorów CYP3A4 i CYP2D6 i u pacjentów, którzy słabo metabolizują CYP2D6.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny chlorowodoru u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Żółcień chinolinowa (E110)

Ten produkt leczniczy zawiera barwnik żółcień chinolinową (E110), która może powodować reakcje alergiczne.

Płodność

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badanie CombAT

Dane obejmujące cztery lata leczenia, pochodzące z badania CombAT wykazały, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych, uznanych przez badacza za związane ze stosowanym leczeniem, wynosiła w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku terapii odpowiednio 22%, 6%, 4% i 2% dla terapii skojarzonej dutasterydem i tamsulozyną, 15%, 6%, 3% i 2% dla monoterapii dutasterydem oraz 13%, 5%, 2% i 2% dla monoterapii tamsulozyną. Większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie terapii skojarzonej w pierwszym roku leczenia wynikała z większej liczby zaburzeń układu rozrodczego, zwłaszcza zaburzeń wytrysku nasienia, stwierdzanych w tej grupie.

Analiza danych uzyskanych w czasie trwania badania CombAT, badań klinicznych monoterapii BPH oraz badania REDUCE

stwierdzono, że wymienione w poniższej tabeli zdarzenia niepożądane, wystąpiły z częstością większą lub równą 1% podczas pierwszego roku leczenia.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z leczeniem:

- dutasteryd + tamsulozyna: zawroty głowy, impotencja, zmniejszone libido, zaburzenia ejakulacji (włącznie ze zmniejszoną ilością nasienia), zaburzenia piersi (tkliwość piersi oraz powiększenie piersi);
- dutasteryd: impotencja, zmniejszone libido, zaburzenia ejakulacji (włącznie ze zmniejszoną ilością nasienia), zaburzenia piersi (tkliwość piersi oraz powiększenie piersi);
- tamsulozyna: zawroty głowy, zaburzenia ejakulacji (włącznie ze zmniejszoną ilością nasienia).

Działania niepożądane dotyczące sfery seksualnej są przypisywane działaniu dutasterydu (zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z tamsulozyną). Te działania niepożądane mogą się utrzymywać nawet po zakończeniu leczenia. Rola jaką odgrywa w nich dutasteryd nie jest znana.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL i EMA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Findarts Duo przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, w tym *EMA European Database of ADR*, nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono dokument dotyczący streszczenia planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Findarts Duo. W dokumencie przedstawiono dane na temat listy zagrożeń i brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Findarts Duo, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji [Risk Management Plan v 1.1 – Nov 2018]

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> Działania niepożądane dotyczące popędu płciowego - (zmienione [zmniejszone] libido, impotencja, zaburzenie wytrysku), które mogą utrzymywać się po odstawieniu leku. Zaburzenia piersi (powiększenie i bolesność). Niewydolność serca. Depresja. <p>Związane z tamsulozyną</p> <ul style="list-style-type: none"> reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona), złuszczone zapalenie naskórka i rumień wielopostaciowy. Utrzymujący się długo, bolesny wzwód prącia (priapizm).
Istotne potencjalne ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia sercowo-naczyniowe (inne niż niewydolność serca), w tym migotanie przedsionków, tachykardia i zaburzenia rytmu związane z tamsulozyną. Rak piersi u mężczyzn. Rak prostaty o wysokim stopniu złośliwości. Zaburzenia w tworzeniu zewnętrznych męskich narządów płciowych u płodu.
Brakujące informacje o następujących grupach pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby. Mężczyźni z niestabilnymi stanami medycznymi, takimi jak niedawny zawał mięśnia sercowego, operacja pomostowania naczyń wieńcowych, niestabilna dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, klinicznie widoczna zastoinowa niewydolność serca lub udar naczyniowy mózgu; nowotwór; lub niekontrolowana cukrzyca lub choroba wrzodowa.

ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących leczenie skojarzone zawierające dutasteryd i tamsulozynę odnalezione w europejskiej bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2023) prowadzonej przez EMA.

Z danych na dzień 14.01.2023⁸ r. u chorych leczonych dutasterydem i tamsulozyną (data odcięcia danych: 14.01.2023 r.) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z ogólnymi zaburzeniami i reakcjami w miejscu podania – 502 przypadków, zaburzeniami układu rozrodczego i piersi – 405 oraz zaburzeniami układu nerwowego – 402.

Tabela 31. Działania niepożądane u osób stosujących dutasteryd i tamsulozynę na podstawie danych EudraVigilance

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:		Łącznie
	wykonujące zawody medyczne	niewykonujące zawodów medycznych	
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	13	4	17
Zaburzenia serca	86	87	173
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	4	6
Zaburzenia ucha i błędnaka	17	20	37
Zaburzenia endokrynologiczne	7	2	9
Zaburzenia oka	48	66	114
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	187	188	375
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	192	310	502
Zaburzenia wątroby	5	9	14

⁸ <https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> [dostęp: 14.01.2023 r.]

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:		Łącznie
	wykonujące zawody medyczne	niewykonujące zawodów medycznych	
Zaburzenia układu immunologicznego	17	10	27
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	43	60	103
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	104	126	230
Nieprawidłowe wyniki badań	76	125	201
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	29	24	53
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	34	71	105
Choroby nowotworowe	52	40	92
Zaburzenia układu nerwowego	197	205	402
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	1	0	1
Problemy związane z produktem	25	41	66
Zaburzenia psychiczne	68	126	194
Zaburzenia nerek i układu moczowego	163	140	303
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	203	247	450
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	80	127	207
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	122	126	248
Okoliczności społeczne	6	11	17
Procedury chirurgiczne i medyczne	29	63	92
Zaburzenia naczyniowe	99	51	150
Łącznie	1 029	988	2 017

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁹, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Z danych na dzień 12.01.2023 r. całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Findarts Duo od czasu wprowadzenia leku na rynek to 2 920.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (658 przypadków, w tym głównie: nieefektywność leku – 140; astenia – 65; zmęczenie – 63; złe samopoczucie – 56), choroby układu rozrodczego i piersi (559 przypadków, w tym: zaburzenia erekcji – 169; ginekomastia – 127; brak wytrysku – 57; zaburzenia wytrysku – 52), choroby układu nerwowego (557 przypadków, w tym: zawroty głowy – 287; bóle głowy – 82; omdlenia – 59), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (539 przypadków, w tym: biegunka – 69; niestrawność – 65; nudności – 59).

4.3. Komentarz Agencji

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTU-EZ 2019 podstawowymi celami leczenia chorych dotkniętych LUTS są: zmniejszenie dolegliwości, poprawa jakości życia, zapobieganie wystąpieniu powikłań, a u chorych, u których wystarczającą opcją postępowania jest baczna obserwacja bądź leczenie farmakologiczne, dodatkowym celem jest zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności leczenia operacyjnego.

Ze względu na brak odnalezionych badań najwyższej jakości spełniających kryteria włączenia do analizy, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny w postaci jednej tabletki w porównaniu z przyjętym komparatorem (DUT+TAM w oddzielnych preparatach) w ocenianym wskazaniu, zdecydowano się uwzględnić w przeglądzie systematycznym randomizowane badanie kliniczne CombAT (18 publikacji zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych). Wnioskodawca podkreślił, że zidentyfikowane i włączone do analizy badanie CombAT nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, gdyż interwencją stanowią tamsulozyna i dutasteryd podawane w dwóch oddzielnych tabletkach, a nie w jednej tabletkie, analogicznie do wnioskowanego produktu leczniczego. Ponadto, technologie opcjonalne stanowią

⁹ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 12.01.2023 r.]

dutasteryd i tamsulozyna 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. Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej zgodnie ze skalą Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2. narzędzia Cochrane (RoB 2), na podstawie którego badanie CombAT oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w zakresie każdego z sześciu ocenianych punktów końcowych.

Wyniki badania CombAT włączone do analizy klinicznej były ogółem spójne z wynikami przedstawionymi w AKL Wnioskodawcy. W wyniku porównania skojarzenia tamsulozyny dutasterydu w postaci dwóch oddzielnych tabletek w porównaniu monoterapii zarówno tamsulozyną, jak i dutasterydem odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami DUT+TAM vs TAM oraz DUT+TAM vs DUT na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w zakresie m.in.:

- średniej zmiany od wartości wyjściowej pod względem wyniku uzyskanego w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS) w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy;
- średniej zmiany natężenia przepływu moczu w stosunku do wartości wyjściowej (Qmax) w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy;
- odsetka pacjentów, u których stwierdzono progresję kliniczną BPH w 4. roku analizy;
- średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem stanu zdrowia związanego z BPH (BHS) w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy;
- średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej wartości uzyskanej w kwestionariuszu PPSM w 1. i 2. roku analizy;
- średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w BPH Impact Index (BII) w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

W przypadku analizy bezpieczeństwa jakiegokolwiek AEs związane z badanym lekiem występowały istotnie częściej w grupie leczonej terapią skojarzoną w porównaniu do monoterapii dutasterydem lub tamsulozyną po 48 miesiącach leczenia. Występowanie jakichkolwiek SAEs obserwowano istotnie częściej w grupie leczonej terapią skojarzoną w porównaniu do monoterapii tamsulozyną po 48 miesiącach leczenia (OR: $p=0,0371$, RD: $p=0,0368$), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do monoterapii dutasterydem. Terapia skojarzona DUT+TAM prowadziła także do istotnie częstszych AEs związanych z funkcjami seksualnymi (dysfunkcja erekcji, ejakulacja wsteczna, brak ejakulacji, spadek objętości nasienia, brak libido) w porównaniu do monoterapii DUT lub TAM.

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca dodatkowo włączył do analizy jedno opracowanie wtórne Gacci 2014, w którym analizowano występowanie dysfunkcji wytrysku (EjD) związanej z leczeniem m.in.: skojarzonym dutasterydu i tamsulozyny w dwóch oddzielnych tabletkach w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. W przypadku oceny jakości badania wtórnego Gacci 2014 użyto skali AMSTAR 2, na podstawie której opracowanie wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowało się krytycznie niską jakością. Na podstawie opracowania wtórnego stwierdzono, że EjD występowało istotnie częściej w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii alfa-blokerami (OR: 3,75; $p < 0,0001$) lub inhibitorami 5-alfareduktazy (OR: 2,76; $p = 0,02$).

Ponadto, do analizy Wnioskodawcy, włączono retrospektywne, niekontrolowane badanie Eisen 2020 (1 publikacja pełnotekstowa) oceniające efektywność praktyczną jednotabletkowego skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny w porównaniu do dowolnej kombinacji leków z grupy alfa-blokerów (AB) i inhibitora 5-alfa reduktazy (5ARI) w populacji pacjentów z BPH:

- W 12. msc. u 41,8% pacjentów leczonych DUT+TAM i 41,0% pacjentów leczonych skojarzoną terapią AB/5ARI trwało w stosowaniu terapii ($p < 0,0001$); w 24. msc. w stosowaniu terapii trwało odpowiednio 28,2% i 27,1% pacjentów ($p < 0,0001$). W 48. msc. zaobserwowano odsetek pacjentów leczonych DUT+TAM na poziomie 16,6%, a w przypadku terapii AB/5ARI na leczeniu pozostawało 17% chorych.
- Większy odsetek pacjentów leczonych DUT+TAM przestrzegało zaleceń mierzone jako wskaźnik posiadania leku (ang. medication possession ratio, MPR) $\geq 0,80$, $\geq 0,75$ i $\geq 0,70$ w porównaniu z terapią skojarzoną AB/5ARI (odpowiednio: 63,1 vs 57,8; 67,8 vs 62,6; 71,8 vs 66,9, $p < 0,0001$), które opierało się na porównaniu średniego czasu przepisywania leków i oczekiwanego czasu trwania leczenia.

Ze względu na niezidentyfikowanie badań skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa spełniających w pełni kryteria włączenia do niniejszej analizy, które dotyczyłyby skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny w postaci jednej tabletki

z przyjętym komparatorem (DUT+TAM - w dwóch oddzielnych preparatach), poniżej przedstawiono wyniki badań z zakresu bioekwiwalencji skojarzenia tych dwóch substancji w postaci jednej oraz dwóch oddzielnych tabletek. Na podstawie badań Fossler 2014 i Burns 2017 preparaty złożone DUT+TAM w postaci jednej tabletki były dobrze tolerowane, a niektóre były porównywalne z równoczesnym podawaniem dostępnych w na rynku produktów DUT i TAM w monoterapii.

Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję (dutasteryd i tamsulozyna podawane w jednej tabletkie) z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji chorych. Wykorzystane w AKL Wnioskodawcy badanie CombAT podyktowane dostępnością danych, nie spełnia kryteriów włączenia związanych z interwencją, dlatego wnioskowanie na podstawie powyższego badania jest obciążone ryzykiem.

Opracowanie wtórne Gacci 2014 włączone do AKL Wnioskodawcy zawiera przegląd systematyczny i metaanalizę badań RCT, w których oceniano wpływ aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych na objawy dolnych dróg moczowych u mężczyzn spowodowane łagodnym wzrostem gruczołu krokowego, bez odniesienia się do nasilenia objawów choroby. Należy także podkreślić, że w opracowaniu skupiono się jedynie na analizie występowania dysfunkcji wytrysku związanej z leczeniem, a nie ocenie efektywności samego leczenia. Dane odnośnie terapii skojarzonej tamsulozyną i dutasterydem pochodzą z jednego RCT CombAT, w którym powyższe substancje czynne podawano w dwóch oddzielnych tabletkach. W opracowaniu brak jest dowodów naukowych, w których interwencją jest skojarzenie i dutasteryd w jednej tabletkie, dlatego wnioskowanie na temat wpływu wnioskowanej technologii medycznej na występowanie dysfunkcji wytrysku jest obciążone ryzykiem.

Badanie Eisen 2020 włączone do AKL Wnioskodawcy nie spełnia w pełni przyjętych kryteriów włączenia do przeglądu dla badań efektywności praktycznej, z uwagi na:

- brak precyzyjnych informacji dotyczących kryteriów włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania, w tym brak odniesienia się do kryteriów nasilenia choroby w analizowanej populacji chorych z BPH;
- brak informacji na temat szczegółowego dawkowania poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład leczenia skojarzonego w poszczególnych grupach terapeutycznych.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz to, że badania nie da się wykorzystać w celach porównawczych z uwagi na niewłaściwy komparator (wśród dowolnej kombinacji leków AB/5ARI nie stosowano skojarzenia DUT+TAM) wnioskowanie na temat efektywności praktycznej terapii złożonej DUT+TAM w jednej tabletkie na podstawie danych z badania Eisen 2020 w docelowej populacji chorych określonej wnioskiem refundacyjnym jest ograniczone.

W przypadku włączonych do AKL Wnioskodawcy badań bioekwiwalencji należy podkreślić, że w obu opracowaniach (Fossler 2014, Burns 2017) badano preparaty zawierające tamsulozynę w dawce 0,2 mg, co nie jest zgodne z wnioskowaną prezentacją leku Findarts Duo zawierającą 0,4 mg powyższej substancji czynnej. Dodatkowo do publikacji Fossler 2014 włączono badania, w których udział brali pacjenci głównie z krajów azjatyckich (w jednym badaniu rasa kaukaska stanowiła 42%, natomiast w pozostałych dwóch badaniach wszyscy pacjenci byli rasy azjatyckiej). W publikacji Burns 2017 podkreślono, że opisane badania kliniczne były badaniami pilotażowymi, a zatem nie były wystarczające by umożliwić formalną ocenę biorównoważności.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) porównano ze stosowaniem oddzielnych preparatów jednoskładnikowych zawierających dutasteryd (DUT) i tamsulozynę (TAM) w jednakowych dawkach jak w produkcie leczniczym Findarts Duo.

Perspektywa

Porównania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 30 dni.

Model

Wnioskodawca przedstawił prosty model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel, w którym analizowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne dla jednego reprezentatywnego pacjenta.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku równym lub powyżej 50 lat.

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej wskazującej na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną kapsułką zawierającą dwie substancje (dutasteryd + tamsulozyna) względem terapii dwoma oddzielnymi preparatami zawierającymi tożsame dwie substancje przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty nabycia leku Findarts Duo (DUT + TAM);
- koszty nabycia przyjętych refundowanych komparatorów DUT i TAM.

W analizie pominięto koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków, procedur i leczeniem działań niepożądanych z uwagi, iż stanowią one koszty nieróżnicujące.

Charakterystykę cenową wnioskowanych produktów leczniczych Findarts Duo przedstawiono w tabeli poniżej. Przyjęto, że Findarts Duo będzie wydawany pacjentom z [REDACTED]

Tabela 32. Koszty wnioskowanego produktu leczniczego [PLN]

Lek	CZN	UCZ	CHB	CD	WLF	WDŚ	Koszt NFZ
Findarts Duo, 0,5 mg/0,4 mg x 30 kaps.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Findarts Duo, 0,5 mg/0,4 mg x 90 kaps.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Koszt komparatorów w analizie podstawowej oszacowano na podstawie kosztów ponoszonych przez NFZ (wg komunikatów DGL) na refundację leków we wrześniu 2022 roku, znajdujących się na liście leków refundowanych zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 r., jako średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony ich udziałem w rynku. W analizie wrażliwości koszty komparatorów oszacowano na podstawie kosztów przedstawionych w Obwieszczeniu MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. jako średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony liczbą sprzedanych opakowań we wrześniu 2022 na podstawie danych DGL. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Koszt refundowanych komparatorów DUT i TAM – koszt za DDD [PLN]

Lek	p. NFZ – DGL Obwieszczenie MZ	p. NFZ - Obwieszczenie MZ	p. Wspólna
DUT 0,5 mg	0,5191	0,6113	0,9700
TAM 0,4 mg	0,5967	0,5075	0,7598

DDD - zdefiniowana dawka dobową (ang. defined daily dose); DUT - dutasteryd; TAM – tamsulozyna.

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (poprzez Pubmed).

W wyniku przeglądu odnaleziono dwie publikacje Fourcade 2012 oraz Trueman 1999. W pracy Fourcade 2012 przedstawiono wyniki i dane na temat ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem wśród pacjentów leczonych zachowawczo w codziennej praktyce z powodu objawów ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W publikacji Trueman 1999 przedstawiono dane nt. częstości występowania objawów ze strony dolnych dróg moczowych i zgłaszanych przez pacjentów objawów „łagodnego rozrostu gruczołu krokowego” oraz ich wpływu na jakość życia mężczyzn w Wielkiej Brytanii. W pracach oceny stanu zdrowia i jakości życia przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

W analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności z pracy Fourcade 2012 ze względu na późniejszą datę publikacji. Wartość użyteczności uwzględnioną w szacunkach przyjęto na podstawie średniej ważonej obliczonej z wartości użyteczności dla stadiów umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, ostatecznie uzyskując wartość użyteczności na poziomie 0,80.

Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy wynoszący mniej niż 1 rok nie dyskontowano kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy Wnioskodawcy - porównanie Findarts Duo vs DUT + TAM

		Findarts Duo		DUT + TAM	
Wyniki analizy ekonomicznej					
Wariant podstawowy					
Wariant dodatkowy					
Wyniki analizy ekonomicznej					
Wariant podstawowy					
Wariant dodatkowy					

*Analiza kosztów dla Findarts Duo zawierającej 30 kaps. w opak. **Analiza kosztów dla Findarts Duo zawierającej 90 kaps. w opak.

[Redacted]					
[Redacted]					

Analiza ilorazu kosztu i efektu

W ramach analizy wyników zdrowotnych i kosztów oszacowano współczynniki kosztów użyteczności (ang. cost-utility ratio, CUR). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Analiza ilorazu kosztu i efektu - dla wariantu podstawowego analizy Wnioskodawcy

		Findarts Duo		DUT + TAM	
Wyniki analizy ekonomicznej					
Wariant podstawowy					
Wariant dodatkowy					
Wyniki analizy ekonomicznej					
Wariant podstawowy					
Wariant dodatkowy					

[Redacted]					
------------	--	--	--	--	--

W ramach obliczeń Agencji przedstawiono analizę ilorazu kosztu i efektu uwzględniając najtańsze technologie opcjonalne. Szacunki wykonano za pomocą modelu Wnioskodawcy. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Analiza ilorazu kosztu i efektu - dla najtańszych preparatów oddzielnych

		Findarts Duo		DUT + TAM	
Wyniki analizy ekonomicznej					
Wariant podstawowy					
Wariant dodatkowy					
Wyniki analizy ekonomicznej					
Wariant podstawowy					
Wariant dodatkowy					

[Redacted]					
------------	--	--	--	--	--

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową dla wnioskowanej technologii, przy której inkrementalna wartość kosztów różniących równa się zero. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37 Ceny progowe dla porównania Findarts Duo vs DUT + TAM

Prezentacja leku Findarts Duo	Cena progowa - urzędowa cena zbytu [PLN]
p. NFZ	
0,5 mg + 0,4 mg, 30 kaps.	
0,5 mg + 0,4 mg, 90 kaps.	
p. Wspólna	
0,5 mg + 0,4 mg, 30 kaps.	
0,5 mg + 0,4 mg, 90 kaps.	

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanych badań klinicznych leku Findarts Duo, w których wykazano wyższość leku nad refundowaną terapią składającą się z DUT i TAM w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Alternatywne wartości parametrów wejściowych uwzględnione w analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Koszt technologii opcjonalnej, tj. na koszt dutasterydu oraz tamsulozyny	Średni koszt ważony udziałem w sprzedaży refundowanych technologii opcjonalnych za DDD wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ	Średni koszt ważony udziałem w sprzedaży refundowanych technologii opcjonalnych za tabletkę wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym Obwieszczeniu MZ	W analizie wrażliwości testowano alternatywny sposób szacowania kosztu technologii opcjonalnych nieuwzględniający faktu refundacji tych leków w ramach listy 75+.
B	Wartość użyteczności stanu zdrowia	0,80	0,76	Foucade 2012 Trueman 1999

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Findarts Duo (DUT + TAM) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów. Przedstawiono również analizę ilorazu kosztu i efektu.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wyniki oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL Wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze, że w ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono badań zgodnych z przyjętym schematem PICO.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął 30-dniowy horyzont czasowy właściwy dla CMA..
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Z uwagi na długość horyzontu czasowego (<1 rok) nie było potrzeby dyskontowania kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „Arbitralny wybór krótkiego horyzontu obserwacji. Łagodny przerost prostaty jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 1 miesiąc, jednak należy podkreślić, że wybór horyzontu obserwacji nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora (te same substancje czynne stosowane w leczeniu łagodnego przerostu prostaty). Przyjęty 30-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Findarts Duo® (tj. 30 i 90 tabletek).”;
- „W ramach analizy ilorazu kosztu i efektu użyto wartości użyteczności dla populacji pacjentów z różnymi stadiami łagodnego przerostu prostaty. Pacjenci należeli do grupy wiekowej ≥ 50 lat. Analizy dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Do niniejszego opracowania użyto średnią ważoną obliczoną z wartości użyteczności dla stadiów umiarkowanego i ciężkiego dla badania Fourcade 2012 (oraz Trueman 1999 w analizie wrażliwości). Należy podkreślić, że analiza ilorazu kosztu i efektu w przypadku braku różnic w skuteczności terapii i braku możliwości pokazania wartości inkrementalnych, jest analizą nieinformatywną dla płatnika tj. nie wnosi żadnej wartości w kontekście ustawy refundacyjnej.”;
- „Przyjęcie w analizie z perspektywy płatnika publicznego danych kosztowych dla technologii opcjonalnych opartych na rzeczywistych kosztach refundacji, które uwzględniają również refundacje w ramach listy 75+. W celu oszacowania wpływu tego ograniczenia na wyniki analizy w alternatywnym scenariuszu analizy wrażliwości przyjęto dane kosztowe zgodne z Obwieszczeniem (nieuwzględniające refundacji w ramach 75+).”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) i porównano z odpowiednim komparatorem DUT+TAM (substancje czynne podawane w oddzielnych preparatach).

Ocena wyboru techniki analitycznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie” oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”.

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów jako technikę analityczną, uzasadniając wybór przyjętym założeniem, „że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa”, „ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną kapsułką zawierającą dwie substancje (dutasteryd + tamsulozyna) względem terapii dwoma oddzielnymi preparatami zawierającymi tożsame dwie substancje”.

W ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono badań porównujących bezpośrednio Findarts Duo (DUT+TAM) z przyjętym komparatorem. W ramach włączonych badań dot. równoważności biologicznej także nie przedstawiono badań, w których porównano DUT+TAM w jednej kapsułce względem terapii dwoma oddzielnymi preparatami zawierającymi tożsame dwie substancje w dawkach DUT i TAM występujących w produkcie leczniczym Findarts Duo, tj. odpowiednio 0,5 mg i 0,4 mg. Przedstawiono dane dot. biorównoważności dla dawek 0,5 mg DUT i 0,2 mg TAM – włączone badania nie dowodziły jednoznacznie równoważności biologicznej ocenianych preparatów. Należy dodać, że w ChPL Findarts Duo wskazano, że wykazano biorównoważność pomiędzy dutasterydem-tamsulozyną i jednoczesnym stosowaniem dutasterydu i tamsulozyny w osobnych kapsułkach.

Podsumowując, w ramach AKL nie wykazano równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych oraz nie przedstawiono badań równoważności biologicznej z wybranym komparatorem, a wybór techniki analitycznej wg Wnioskodawcy przyjęto na założeniu, „że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa”. Biorąc powyższe pod uwagę wybór techniki analitycznej cechuje niepewność.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Wszystkie dane wykorzystane w analizie pochodzą z opublikowanych źródeł.

Koszt komparatorów w analizie podstawowej oszacowano na podstawie kosztów ponoszonych przez NFZ (wg komunikatów DGL) na refundację leków we wrześniu 2022 roku, znajdujących się na liście leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 r., jako średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony ich udziałem w rynku.

Przyjęte podejście do szacowania kosztów komparatorów uwzględnia wykorzystanie aktualnych na dzień złożenia uzupełnień względem wym. min. danych. Porównując oszacowany koszt dutasterydu z danymi NFZ z dłuższego okresu pochodzącymi z komunikatów NFZ za styczeń-wrzesień 2022 roku¹⁰ oraz sprawozdania NFZ dla III kwartału 2022 r.¹¹ należy wskazać, że przyjęto prawidłową wartość dutasterydu w analizie podstawowej.

Ograniczeniem przyjętego podejścia jest brak odzwierciedlenia w oszacowanym koszcie dutasterydu, w ramach szacowania kosztu dutasterydu w analizie wrażliwości – koszty szacowane na podstawie Obwieszczenia MZ, kosztów trzech tańszych preparatów dutasterydu włączonych na listę leków refundowanych w późniejszym okresie (niż wrzesień 2022) – produktu leczniczego Dutazyr 30 kaps. (refundacja od 1 listopada 2022 roku) oraz produktów leczniczych Findarts 30 kaps. i 90 kaps. (refundacja od 1 stycznia 2023 roku). W konsekwencji przyjętego podejścia, wykorzystując niedojrzałe dane sprzedażowe względem uwzględnionego Obwieszczenia MZ (uwzględniono wyłącznie koszty produktu leczniczego Adadut – najdroższy refundowany produkt leczniczy), uwzględniony koszt dutasterydu może być zawyżony.

Wskazane powyżej ograniczenie nie dotyczy oszacowanych kosztów tamsulozyny, stan refundacji tej substancji czynnej jest stabilny.

¹⁰ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8298.html> [dostęp: 25.01.2023 r.]

¹¹ Załącznik „IV.14_łączna_sprzedaż_w_aptekach.xlsx” <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-252022iv.6614.html> [dostęp: 25.01.2023 r.]

Należy wskazać, że istnieje niepewność co do kosztu, jaki NFZ będzie ponosił na refundację dutasterydu. Będzie on zależał od udziału w rynku poszczególnych produktów leczniczych występujących na liście leków refundowanych oraz od ewentualnych zmian produktu leczniczego będącego podstawą grupy limitowej 77.0 „Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy”.

W ramach analiz Wnioskodawcy nie dokonano założeń odnośnie włączenia produktu leczniczego Findarts Duo na listę leków wydawanych bezpłatnie seniorom (katalog D, 75+). W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono szacunki, w których założono refundację leku Findarts Duo, a także refundowanych produktów leczniczych zawierających dutasteryd. w ramach katalogu D. Przyjęto, że 31% pacjentów otrzymujących leczenie jest w wieku 75 lat i powyżej (zgodnie z danymi NFZ dot. liczby pacjentów w Polsce z rozpoznaniem N40 – „Rozrost gruczołu krokowego”). Założono również, że produkt leczniczy Adadut (dutasteryd) będzie stanowił 80% rynku leków zawierających dutasteryd, reszta refundowanych produktów leczniczych będzie równo dzieliła pozostałe 20% udziałów (w szacunkach uwzględniono udział sprzedanych DDD dutasterydu na podstawie przyjętego udziału w rynku poszczególnych opak. leków). Wykorzystano koszt tamsulozyny oszacowany przez Wnioskodawcę na podstawie danych DGL NFZ, gdyż uwzględnia on już refundację tamsulozyny w ramach katalogu D.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

40. Wyniki obliczeń własnych Agencji - porównanie Findarts Duo vs DUT + TAM w ramach katalogu D z p. NFZ

Lek	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Findarts Duo [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
DUT +TAM 30 kaps.*	38,27 [^]		
DUT +TAM 90 kaps.**	38,27 [^]		

*Analiza kosztów dla Findarts Duo zawierającej 30 kaps. w opak. **Analiza kosztów dla Findarts Duo zawierającej 90 kaps. w opak.

[^]Uwzględniony koszt TAM za DDD = 0,5967 PLN; koszt DUT DDD = 0,6788 PLN.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez podstawienie zerowych wartości dla składowych kosztowych/cen.

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy dokonali wyszukiwania systematycznego analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną (Sayani 2014). Autorzy pracy Sayani 2014 wnioskuje, że analiza wykazała, iż istnieje duże prawdopodobieństwo, że połączenie DUT + TAM w jednej kapsułce będzie mniej kosztowne (i bardziej opłacalne) niż jednoczesne stosowanie tamsulozyny i dutasterydu w oddzielnych preparatach.

Ze względu na charakter analizy nie było konieczne przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników.

W ramach obliczeń dodatkowych Agencji przedstawiono analizę ilorazu kosztu i efektu w rozdz. 5.2.1. „Wyniki analizy podstawowej” oraz oszacowania cen progowych w rozdz. 5.2.2. „Wyniki analizy progowej”. Dodatkowo przedstawiono wariant analizy zakładający refundację produktu leczniczego Findarts Duo i refundowanych produktów leczniczych zawierających dutasteryd w ramach katalogu D (wyniki przedstawiono w rozdz. 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”).

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) porównano ze stosowaniem oddzielnych preparatów jednoskładnikowych zawierających dutasteryd (DUT) i tamsulozynę (TAM) w jednakowych dawkach jak w produkcie leczniczym Findarts Duo.

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej wskazującej na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną kapsułką zawierającą dwie substancje (dutasteryd + tamsulozyna) względem terapii dwoma oddzielnymi preparatami zawierającymi tożsame dwie substancje przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa.

W ramach AKL nie wykazano równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych oraz nie przedstawiono badań równoważności biologicznej z wybranym komparatorem, a wybór techniki analitycznej wg Wnioskodawcy przyjęto na założeniu, „że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa”. Biorąc powyższe pod uwagę wybór techniki analitycznej cechuje niepewność.

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) i porównano z odpowiednim komparatorem DUT+TAM (substancje czynne podawane w oddzielnych preparatach).

Należy wskazać, że istnieje niepewność co do kosztu, jaki NFZ będzie ponosił na refundację dutasterydu. Będzie on zależał od udziału w rynku poszczególnych produktów leczniczych występujących na liście leków refundowanych oraz od ewentualnych zmian produktu leczniczego będącego podstawą grupy limitowej 77.0 „Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy”.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) w prezentacji opakowania zawierającego 30 i 90 kapsulek w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przedstawiono również analizę dopłat pacjentów.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący lata 2023-2024).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Findarts Duo ze środków publicznych [redacted] we wnioskowanej refundacji aptecznej (wykaz A).

Populacja

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie produktem leczniczym Findarts Duo i stosowane są aktualnie refundowane preparaty dutasterydu i tamsulozyny oraz scenariusz nowy, [redacted].

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny - różniące się wielkością prognozowanej sprzedaży prezentacji produktu leczniczego Findarts Duo.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych NFZ (wg komunikatów DGL) sprzedaży preparatów dutasterydu i tamsulozyny oraz badań wykazujących odsetek pacjentów, którzy przyjmują te preparaty łącznie. W wyniku analizy danych sprzedażowych NFZ za rok 2021 otrzymano prognozowaną liczbę DDD, które będą sprzedawane w kolejnych 2 latach. Przeanalizowane badania wykazały, iż średni odsetek pacjentów, którzy stosują łączoną terapię dutasterydem i tamsulozyną wynosi w grupie osób stosujących dutasteryd 59,33%, a w grupie stosującej tamsulozynę 13,82%. W wyniku naniesienia tych odsetków na prognozowaną sprzedaż DDD w kolejnych latach analizy otrzymano szacowaną wartość sprzedanych DDD poszczególnych preparatów w terapii łączonej.

Analiza otrzymanych danych pozwoliła Wnioskodawcy na oszacowanie maksymalnej liczby DDD, którą przyjmować będą wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. Obliczona maksymalna liczba DDD przyjmowana przez wszystkich pacjentów, u których można zastosować

wnioskowaną technologię wynosi w 2023 roku - 12 299 988 DDD, a w 2024 roku - 15 559 131 DDD. Przekłada się to na populację 33 699 i 42 628 pacjentów w 1. i 2. roku analizy. Oszacowana liczebność populacji w 1. roku analizy jest spójna z pozyskanymi w toku prac nad AWA danymi z bazy NFZ (Szczegółowe wartości przedstawiono w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”).

Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie preparatem Findarts Duo i stosowane są aktualnie refundowane preparaty dutasterydu i tamsulozyny. Sprzedaż aktualnie refundowanych preparatów dutasterydu i tamsulozyny modelowano w oparciu o dane sprzedażowe NFZ (wg komunikatów DGL) za okres styczeń-grudzień 2021 r.

Koszty

W analizie podstawowej dla technologii opcjonalnych uwzględniono średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji, tj. koszt ważony udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających daną substancję. Ceny leków uwzględnionych w ramach technologii opcjonalnych oszacowano na podstawie danych sprzedażowych raportowanych w sprawozdaniu NFZ (wg komunikatów DGL) za miesiąc wrzesień 2022 (na podstawie danych sprzedażowych za okres styczeń-wrzesień 2022 i styczeń-sierpień 2022). Analizowano wszystkie preparaty dutasterydu i tamsulozyny znajdujące się na liście leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.

W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pozostałe kategorie kosztów (tj. koszt podania leczenia, koszt monitorowania leczenia i koszt leczenia zdarzeń niepożądanych), nie różnicują ocenianych technologii.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji [liczba pacjentów / liczba DDD]

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	33 699 / 12 299 988	42 628 / 15 559 131
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*W przedłożonej przez Wnioskodawcę analizie nie określono liczby pacjentów.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Findarts Duo w populacji wnioskowanej:

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariantach minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) z perspektywy NFZ.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego – wariant minimalny i maksymalny

Wariant	p. NFZ	
	I rok	II rok

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Analiza dopłat świadczeniobiorcy dla wnioskowanej technologii

Parametr			

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych NFZ (wg komunikatów DGL). Szczegółowe komentarze dot. szacowania liczebności populacji zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizie wpływu na budżet posłużono się aktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (21 grudnia 2022 r.) oraz danymi NFZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W ocenie analityków Agencji przedstawiona przez Wnioskodawcę prognoza sprzedaży wnioskowanej technologii stanowi niewystarczające uzasadnienie. W odnalezionych wytycznych klinicznych nie wskazano wprost, że wnioskowana technologia jest preferowaną formą terapii. Brak też opinii ekspertów klinicznych. Istnieje zatem niepewność co do przyjętych założeń dot. przejścia rynku przez produkt leczniczy Findarts Duo.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Szczegółową argumentację Wnioskodawcy i komentarz analityków Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[REDAKTED]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny. AWB nie zawiera analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe (przyjęcie skrajnych i alternatywnych wartości).

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

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

[REDAKTED]

Komentarz analityków Agencji

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna).

Analitycy Agencji wskazują na brak właściwego przeprowadzenia analizy wpływu na budżet opartej na rocznej liczebności populacji pacjentów. Przeprowadzone w analizie oszacowania na podstawie danych NFZ sprzedaży preparatów dutasterydu i tamsulozyny oraz badań wykazujących odsetek pacjentów, którzy przyjmują te preparaty łącznie nie spełniły wymagań zawartych w rozporządzeniu MZ ws. minimalnych wymagań, tj. analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być

zastosowana, populacji docelowej wskazanej we wniosku i populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oraz oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§ 6 ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia). Zgodnie z rozporządzeniem oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. Nie przedstawiono uzasadnienia przyjętego podejścia analitycznego w kontekście powyższego.

Wnioskodawca nie uwzględnił założeń dotyczących stopniowego przejmowania rynku przez produkt leczniczy Findarts Duo. W konsekwencji powyższego przedstawione w ramach wyników analizy oszczędności w I roku refundacji zostały przeszacowane. W wynikach AWB nieprawidłowo uwzględniono koszty DUT i TAM obejmujące wszystkich pacjentów leczonych tymi substancjami (tj. oszacowano również koszty DUT i TAM stosowane w ramach monoterapii i innych skojarzeniach, przez co przedstawiono koszty leczenia szerszej populacji niż populacja wnioskowana).

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Analitycy Agencji wskazują, że biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonej AE liczebność populacji nie wpływa na kierunek wyników AWB.

Liczebność populacji / udziały poszczególnych leków

Przyjęta liczebność populacji ze wskazaniem określonym we wniosku na rok 2023 i 2024 została oszacowana na podstawie danych NFZ sprzedaży preparatów dutasterydu i tamsulozyny oraz badań wykazujących odsetek pacjentów, którzy przyjmują te preparaty łącznie, co w ocenie analityków Agencji nie stanowi właściwego oszacowania populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być zastosowana. Jednocześnie określona liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku dla pierwszego roku analizy, jest spójna z liczbą pacjentów leczonych za pomocą DUT + TAM określoną na podstawie danych NFZ (szczegóły przedstawione w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”).

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonej analizy nie dokonał założenia dotyczącego włączenia produktu leczniczego Findarts Duo na listę leków wydawanych bezpłatnie seniorom (katalog D, 75+). Zgodnie z pozyskanymi w toku prac danymi NFZ dot. liczby pacjentów w Polsce z rozpoznaniem ICD-10: N40 – „Rozrost gruczołu krokowego” przyjęto, że ok. 31% pacjentów otrzymujących leczenie jest w wieku 75 lat i powyżej.

W przeprowadzonej AWB nie zaprezentowano wyników dla poszczególnych wariantów z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy tj. perspektywy wspólnej, co jednocześnie nie stanowi bezpośredniego wymagania zawartego w rozporządzeniu MZ ws. minimalnych wymagań. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia przedstawił wyłącznie analizę dopłat pacjenta,

Ponadto nie opisano oraz nie uzasadniono metodyki ekstrapolacji uwzględnionych danych NFZ. Zgodnie z przedłożonym do Agencji modelem elektronicznym prognozę liczby sprzedanych DDD wykonano . Nie opisano również metodyki szacowania liczby sprzedanych DDD w wariantach minimalnym i maksymalnym. Zgodnie z modelem elektronicznym Wnioskodawcy wariant minimalny oraz maksymalny określono na podstawie prognozy liczby sprzedanych DDD z analizy podstawowej.

AWB nie zawiera analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe (przyjęcie skrajnych i alternatywnych wartości). Wnioskodawca przedstawił wyłącznie skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przeprowadzonej AWB dla produktu leczniczego Findarts Duo Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości w celu oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na jej wynik końcowy. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego i maksymalnego przedstawiono w rozdziale 6.2. „Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy” niniejszej AWA.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) w prezentacji opakowania zawierającego 30 i 90 kapsułek w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący lata 2023-2024). Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Findarts Duo ze środków publicznych [REDAKTOWANE] we wnioskowanej refundacji aptecznej (wykaz A).

[REDAKTOWANE]

Analitycy Agencji wskazują na brak przeprowadzenia analizy wpływu na budżet opartej na rocznej liczebności populacji pacjentów. Analizy oparto na prognozowanej liczbie sprzedanych DDD. Zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań min., jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, opartych na rocznej liczebności populacji, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. Nie przedstawiono uzasadnienia przyjętego podejścia analitycznego w kontekście powyższego.

Mimo wskazanych w AWA ograniczeń analizy wpływu na budżet, wyniki analizy, zwłaszcza dla pierwszego roku analizy, wydają się wiarygodnie przedstawiać konsekwencje finansowe wprowadzenia do refundacji Findarts Duo, w kontekście uwzględnionych w analizie danych z AE.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Findarts Duo w populacji wnioskowanej:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy w wariantach minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariantach podstawowym (najbardziej prawdopodobnym). [REDAKTOWANE]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 10.01.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: dutasteride.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dot. zastosowania produktu leczniczego Findarts Duo. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje 3 agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia dot. innych produktów leczniczych zawierających dutasteryd i tamsulozynę we wskazaniu będącym przedmiotem oceny.

W pozytywnych rekomendacjach HAS z 2012 i 2016 roku zwraca się uwagę na niską rzeczywistą korzyść ze stosowania leku Combodart (dutasteryd + tamsulozyna), gdy lek jest przepisywany jako zamiennik oddzielnych dawek tamsulozyny i dutasterydu oraz pod warunkiem, że to połączenie było dobrze tolerowane przez co najmniej 6 miesięcy leczenia oraz na niewystarczającą rzeczywistą korzyść gdy lek jest stosowany jako leczenie pierwszego rzutu lub gdy lek jest przepisywany po monoterapii dutasterydem lub tamsulozyną.

PBAC w 2010 roku rekomendował umieszczenie preparatu Duodart (dutasteryd + tamsulozyna) na liście leków refundowanych na podstawie przedstawionej analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z dutasterydem i prazosyną.

Szkocki SMC w 2010 roku zaakceptował finansowanie produktu leczniczego Combodart (dutasteryd + tamsulozyna) w obrębie NHS Scotland. Wskazano, że u pacjentów, u których odpowiednie jest jednoczesne stosowanie obydwu leków, takie połączenie umożliwia podanie jednej kapsułki po niższych kosztach w porównaniu z poszczególnymi składnikami.

Dodatkowo Walijska AWMSG w 2010 r.¹² uznała, że dutasteryd + tamsulozyna (produkt leczniczy Combodart) we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym wskazaniem produktu leczniczego Findarts Duo, został wykluczony z oceny ze względu na spełnienie kryterium nr 1 (dla rozważanego wskazania produkt uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przed: 31 października 2002 r. w przypadku leków o wysokim koszcie ($\geq 2\ 000$ GBP na pacjenta w skali roku) lub przed 1 kwietnia 2007 r. dla wszystkich leków sercowo-naczyniowych, przeciwnowotworowych i leków immunosupresyjnych lub przed 1 października 2010 r. dla wszystkich innych leków.¹³).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2016	Rekomenduje się dalsze umieszczanie na liście produktów refundowanych dostarczanych przez farmaceutów i wyłącznie do użytku szpitalnego jako leczenia drugiego rzutu jako alternatywa dla oddzielnych dawek tamsulozyny i dutasterydu oraz pod warunkiem, że połączenie to było dobrze tolerowane przez co najmniej 6 miesięcy leczenia.

¹² <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dutasteride-tamsulosin-hydrochloride-combodart/>

[dostęp: 10.01.2023 r.]

¹³ <https://awttc.nhs.wales/files/appraisal-process/awmsg-exclusion-criteria-pdf-430kb1/> [dostęp: 10.01.2023 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Combodart (dutasteryd + tamsulozyna) jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niska, gdy lek jest przepisywany jako zamiennik oddzielnych dawek tamsulozyny i dutasterydu oraz pod warunkiem, że to połączenie było dobrze tolerowane przez co najmniej 6 miesięcy leczenia; • niewystarczająca jako leczenie pierwszego rzutu lub gdy lek jest przepisywany po monoterapii dutasterydem lub tamsulozyną.
HAS 2012	<p>Komitet ds. Przejrzystości rekomenduje wpisanie na listę leków refundowanych przez fundusz zdrowia oraz na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i różnych placówkach publicznej opieki zdrowotnej we wskazaniu i w dawce podanej w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (analogiczne jak dla produktu leczniczego Findarts Duo) produkt leczniczy Combodart (dutasteryd + tamsulozyna).</p> <p>Komitet uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Combodart jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niska, gdy lek jest przepisywany jako zamiennik oddzielnych preparatów tamsulozyny i dutasterydu, pod warunkiem, że to połączenie było dobrze tolerowane przez co najmniej 6 miesięcy leczenia; • niewystarczająca jako leczenie pierwszego rzutu lub przepisane po monoterapii dutasterydem lub tamsulozyną.
PBAC 2010	<p>PBAC zalecił umieszczenie preparatu Duodart (dutasteryd + tamsulozyna) na liście leków refundowanych na podstawie przedstawionej analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z dutasterydem i prazosyną. Równoważne dawki to (i) dutasteryd 0,5 mg i tamsulozyna MR 0,4 mg raz na dobę oraz (ii) dutasteryd 0,5 mg raz na dobę i prazosyna 2 mg dwa razy na dobę</p>
SMC 2010	<p>Dutasteryd + tamsulozyna (Combodart) został zaakceptowany do stosowania w obrębie NHS Scotland w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.</p> <p>U pacjentów, u których odpowiednie jest jednoczesne stosowanie obydwu leków, takie połączenie umożliwia podanie jednej kapsułki po niższych kosztach w porównaniu z poszczególnymi składnikami.</p>

HAS – Haute Autorité de Santé; **PBAC** - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** – Scottish Medicine Consortium

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku Findarts Duo ze środków publicznych w krajach UE i EFTA*

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

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 24.01.2023 r.].
Źródło: Wniosek refundacyjny Findarts Duo 30 kaps. oraz 90 kaps.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.10.2022 r., znak PLR.4500.2067.2022.4.MKO, PLR.4500.2068.2022.5.MKO (data wpłynięcia do AOTMiT 21.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Findarts Duo, Dutasteridum + Tamsulosini hydrochloridum, Kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 90, kaps. w butelce, kod GTIN: 05909991438746;
- Findarts Duo, Dutasteridum + Tamsulosini hydrochloridum, Kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30, kaps. w butelce, kod GTIN: 05909991438715;

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Problem zdrowotny

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia, BPH) polega na przeroście elementów gruczołowych i zrębu strefy przejściowej. Rozrost strefy przejściowej powoduje powstanie płatów bocznych gruczołaka, natomiast rozrost strefy środkowej prowadzi do powstania płata środkowego gruczołaka stercza. Strefa obwodowa i spoidło przednie są spychane wówczas na zewnątrz i stanowią torebkę chirurgiczną gruczołaka stercza.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest wynikiem trzech różnych procesów patologicznych:

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną Wnioskodawca wybrał dutasteryd (DUT) + tamsulozynę (TAM) stosowane w postaci dwóch oddzielnych preparatów.

W ocenie analityków Agencji wybór komparatora jest właściwy. Przyjęty komparator (DUT+TAM) stanowi procedurę medyczną finansowaną ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu oraz rekomendowaną w odnalezionych wytycznych klinicznych. W ramach prac nad AWA nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTU-EZ 2019 podstawowymi celami leczenia chorych dotkniętych LUTS są: zmniejszenie dolegliwości, poprawa jakości życia, zapobieganie wystąpieniu powikłań, a u chorych, u których wystarczającą opcją postępowania jest baczna obserwacja bądź leczenie farmakologiczne, dodatkowym celem jest zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności leczenia operacyjnego.

Ze względu na brak odnalezionych badań najwyższej jakości spełniających kryteria włączenia do analizy, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny w postaci jednej tabletki w porównaniu z przyjętym komparatorem (DUT+TAM w oddzielnych preparatach) w ocenianym wskazaniu, zdecydowano się uwzględnić w przeglądzie systematycznym randomizowane badanie kliniczne CombAT (18 publikacji zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych). Wnioskodawca podkreślił, że zidentyfikowane i włączone do analizy badanie CombAT nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, gdyż interwencją stanowią tamsulozyna i dutasteryd podawane w dwóch oddzielnych tabletkach, a nie w jednej tabletkie, analogicznie do wnioskowanego produktu leczniczego. Ponadto, technologie opcjonalne stanowią dutasteryd i tamsulozyna 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. Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej zgodnie ze skalą Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2. narzędzia Cochrane (RoB 2), na podstawie którego badanie CombAT oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w zakresie każdego z sześciu ocenianych punktów końcowych.

Wyniki badania CombAT włączone do analizy klinicznej były ogółem spójne z wynikami przedstawionymi w AKL Wnioskodawcy. W wyniku porównania skojarzenia tamsulozyny dutasterydu w postaci dwóch oddzielnych tabletek w porównaniu monoterapii zarówno tamsulozyną, jak i dutasterydem odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami DUT+TAM vs TAM oraz DUT+TAM vs DUT na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w zakresie m.in.:

- średniej zmiany od wartości wyjściowej pod względem wyniku uzyskanego w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS) w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy;
- średniej zmiany natężenia przepływu moczu w stosunku do wartości wyjściowej (Qmax) w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy;
- odsetka pacjentów, u których stwierdzono progresję kliniczną BPH w 4. roku analizy;
- średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem stanu zdrowia związanego z BPH (BHS) w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy;
- średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej wartości uzyskanej w kwestionariuszu PPSM w 1. i 2. roku analizy;
- średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w BPH Impact Index (BII) w każdym z analizowanych momentów oceny, tj. w 1., 2., 3. i 4. roku analizy.

W przypadku analizy bezpieczeństwa jakiegokolwiek AEs związane z badanym lekiem występowały istotnie częściej w grupie leczonej terapią skojarzoną w porównaniu do monoterapii dutasterydem lub tamsulozyną po 48 miesiącach leczenia. Występowanie jakiegokolwiek SAEs obserwowano istotnie częściej w grupie leczonej terapią skojarzoną w porównaniu do monoterapii tamsulozyną po 48 miesiącach leczenia (OR: $p=0,0371$, RD: $p=0,0368$), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do monoterapii dutasterydem. Terapia skojarzona DUT+TAM prowadziła także do istotnie częstszych AEs związanych z funkcjami seksualnymi (dysfunkcja erekcji, ejakulacja wsteczna, brak ejakulacji, spadek objętości nasienia, brak libido) w porównaniu do monoterapii DUT lub TAM.

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca dodatkowo włączył do analizy jedno opracowanie wtórne Gacci 2014, w którym analizowano występowanie dysfunkcji wytrysku (EJD) związanej z leczeniem m.in.: skojarzonym dutasterydu i tamsulozyny w dwóch oddzielnych tabletkach w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. W przypadku oceny jakości badania wtórnego Gacci 2014 użyto skali AMSTAR 2, na podstawie której opracowanie wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowało się krytycznie niską jakością. Na podstawie opracowania wtórnego stwierdzono, że EJD występowało istotnie częściej w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii alfa-blokerami (OR: 3,75; $p < 0,0001$) lub inhibitorami 5-alfareduktazy (OR: 2,76; $p = 0,02$).

Ponadto, do analizy Wnioskodawcy, włączono retrospektywne, niekontrolowane badanie Eisen 2020 (1 publikacja pełnotekstowa) oceniające efektywność praktyczną jednotabletkowego skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny

w porównaniu do dowolnej kombinacji leków z grupy alfa-blokera (AB) i inhibitora 5-alfa reduktazy (5ARI) w populacji pacjentów z BPH:

- W 12. msc. u 41,8% pacjentów leczonych DUT+TAM i 41,0% pacjentów leczonych skojarzoną terapią AB/5ARI trwało w stosowaniu terapii ($p < 0,0001$); w 24. msc. w stosowaniu terapii trwało odpowiednio 28,2% i 27,1% pacjentów ($p < 0,0001$). W 48. msc. zaobserwowano odsetek pacjentów leczonych DUT+TAM na poziomie 16,6%, a w przypadku terapii AB/5ARI na leczeniu pozostawało 17% chorych.
- Większy odsetek pacjentów leczonych DUT+TAM przestrzegało zaleceń mierzone jako wskaźnik posiadania leku (ang. medication possession ratio, MPR) $\geq 0,80$, $\geq 0,75$ i $\geq 0,70$ w porównaniu z terapią skojarzoną AB/5ARI (odpowiednio: 63,1 vs 57,8; 67,8 vs 62,6; 71,8 vs 66,9, $p < 0,0001$), które opierało się na porównaniu średniego czasu przepisywania leków i oczekiwanego czasu trwania leczenia.

Ze względu na niezidentyfikowanie badań skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa spełniających w pełni kryteria włączenia do niniejszej analizy, które dotyczyłyby skojarzenia dutasterynu i tamsulozyny w postaci jednej tabletki z przyjętym komparatorem (DUT+TAM - w dwóch oddzielnych preparatach), poniżej przedstawiono wyniki badań z zakresu bioekwiwalencji skojarzenia tych dwóch substancji w postaci jednej oraz dwóch oddzielnych tabletek. Na podstawie badań Fossler 2014 i Burns 2017 preparaty złożone DUT+TAM w postaci jednej tabletki były dobrze tolerowane, a niektóre były porównywalne z równoczesnym podawaniem dostępnych w na rynku produktów DUT i TAM w monoterapii.

Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję (dutasteryd i tamsulozyna podawane w jednej tabletkie) z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji chorych. Wykorzystane w AKL Wnioskodawcy badanie CombAT podyktowane dostępnością danych, nie spełnia kryteriów włączenia związanych z interwencją, dlatego wnioskowanie na podstawie powyższego badania jest obciążone ryzykiem.

Opracowanie wtórne Gacci 2014 włączone do AKL Wnioskodawcy zawiera przegląd systematyczny i metaanalizę badań RCT, w których oceniano wpływ aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych na objawy dolnych dróg moczowych u mężczyzn spowodowane łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, bez odniesienia się do nasilenia objawów choroby. Należy także podkreślić, że w opracowaniu skupiono się jedynie na analizie występowania dysfunkcji wytrysku związanej z leczeniem, a nie ocenie efektywności samego leczenia. Dane odnośnie terapii skojarzonej tamsulozyną i dutasterylem pochodzą z jednego RCT CombAT, w którym powyższe substancje czynne podawano w dwóch oddzielnych tabletkach. W opracowaniu brak jest dowodów naukowych, w których interwencją jest skojarzenie i dutasteryd w jednej tabletkie, dlatego wnioskowanie na temat wpływu wnioskowanej technologii medycznej na występowanie dysfunkcji wytrysku jest obciążone ryzykiem.

Badanie Eisen 2020 włączone do AKL Wnioskodawcy nie spełnia w pełni przyjętych kryteriów włączenia do przeglądu dla badań efektywności praktycznej, z uwagi na:

- brak precyzyjnych informacji dotyczących kryteriów włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania, w tym brak odniesienia się do kryteriów nasilenia choroby w analizowanej populacji chorych z BPH;
- brak informacji na temat szczegółowego dawkowania poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład leczenia skojarzonego w poszczególnych grupach terapeutycznych.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz to, że badania nie da się wykorzystać w celach porównawczych z uwagi na niewłaściwy komparator (wśród dowolnej kombinacji leków AB/5ARI nie stosowano skojarzenia DUT+TAM) wnioskowanie na temat efektywności praktycznej terapii złożonej DUT+TAM w jednej tabletkie na podstawie danych z badania Eisen 2020 w docelowej populacji chorych określonej wnioskiem refundacyjnym jest ograniczone.

W przypadku włączonych do AKL Wnioskodawcy badań bioekwiwalencji należy podkreślić, że w obu opracowaniach (Fossler 2014, Burns 2017) badano preparaty zawierające tamsulozynę w dawce 0,2 mg, co nie jest zgodne z wnioskowaną prezentacją leku Findarts Duo zawierającą 0,4 mg powyższej substancji czynnej. Dodatkowo do publikacji Fossler 2014 włączono badania, w których udział brali pacjenci głównie z krajów azjatyckich (w jednym badaniu rasa kaukaska stanowiła 42%, natomiast w pozostałych dwóch badaniach wszyscy pacjenci byli rasy azjatyckiej). W publikacji Burns 2017 podkreślono, że opisane badania kliniczne były badaniami pilotażowymi, a zatem nie były wystarczające by umożliwić formalną ocenę biorównoważności.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) porównano ze stosowaniem oddzielnych preparatów jednoskładnikowych zawierających dutasteryd (DUT) i tamsulozynę (TAM) w jednakowych dawkach jak w produkcie leczniczym Findarts Duo.

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej wskazującej na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną kapsułką zawierającą dwie substancje (dutasteryd + tamsulozyna) względem terapii dwoma oddzielnymi preparatami zawierającymi tożsame dwie substancje przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa.

W ramach AKL nie wykazano równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych oraz nie przedstawiono badań równoważności biologicznej z wybranym komparatorem, a wybór techniki analitycznej wg Wnioskodawcy przyjęto na założeniu, „że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa”. Biorąc powyższe pod uwagę wybór techniki analitycznej cechuje niepewność.

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) i porównano z odpowiednim komparatorem DUT+TAM (substancje czynne podawane w oddzielnych preparatach).

Należy wskazać, że istnieje niepewność co do kosztu, jaki NFZ będzie ponosił na refundację dutasterydu. Będzie on zależał od udziału w rynku poszczególnych produktów leczniczych występujących na liście leków refundowanych oraz od ewentualnych zmian produktu leczniczego będącego podstawą grupy limitowej 77.0 „Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy”.

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanych badań klinicznych leku Findarts Duo, w których wykazano wyższość leku nad refundowaną terapią składającą się z DUT i TAM w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) w prezentacji opakowania zawierającego 30 i 90 kapsułek w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący lata 2023-2024). Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Findarts Duo ze środków publicznych [redacted] we wnioskowanej refundacji aptecznej (wykaz A).

Analitycy Agencji wskazują na brak przeprowadzenia analizy wpływu na budżet opartej na rocznej liczebności populacji pacjentów. Analizy oparto na prognozowanej liczbie sprzedanych DDD. Zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań min., jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, opartych na rocznej liczebności populacji, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania

te uzyskano w oparciu o inne dane. Nie przedstawiono uzasadnienia przyjętego podejścia analitycznego w kontekście powyższego.

Mimo wskazanych w AWA ograniczeń analizy wpływu na budżet, wyniki analizy, zwłaszcza dla pierwszego roku analizy, wydają się wiarygodnie przedstawiać konsekwencje finansowe wprowadzenia do refundacji Findarts Duo, w kontekście uwzględnionych w analizie danych z AE.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Findarts Duo w populacji wnioskowanej:

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono 10.01.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: dutasteride. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dot. zastosowania produktu leczniczego Findarts Duo. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje 3 agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia dot. innych produktów leczniczych zawierających dutasteryd i tamsulozynę we wskazaniu będącym przedmiotem oceny.

W pozytywnych rekomendacjach HAS z 2012 i 2016 roku zwraca się uwagę na niską rzeczywistą korzyść ze stosowania leku Combodart (dutasteryd + tamsulozyna), gdy lek jest przepisywany jako zamiennik oddzielnych dawek tamsulozyny i dutasterydu oraz pod warunkiem, że to połączenie było dobrze tolerowane przez co najmniej 6 miesięcy leczenia oraz na niewystarczającą rzeczywistą korzyść gdy lek jest stosowany jako leczenie pierwszego rzutu lub gdy lek jest przepisywany po monoterapii dutasterydem lub tamsulozyną.

PBAC w 2010 roku rekomendował umieszczenie preparatu Duodart (dutasteryd + tamsulozyna) na liście leków refundowanych na podstawie przedstawionej analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z dutasterydem i prazosyną.

Szkocki SMC w 2010 roku zaakceptował finansowanie produktu leczniczego Combodart (dutasteryd + tamsulozyna) w obrębie NHS Scotland. Wskazano, że u pacjentów, u których odpowiednie jest jednoczesne stosowanie obydwu leków, takie połączenie umożliwia podanie jednej kapsułki po niższych kosztach w porównaniu z poszczególnymi składnikami.

Dodatkowo Walijska AWMSG w 2010 r. uznała, że dutasteryd + tamsulozyna (produkt leczniczy Combodart) we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym wskazaniem produktu leczniczego Findarts Duo, został wykluczony z oceny ze względu na spełnienie kryterium nr 1 (dla rozważanego wskazania produkt uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przed: 31 października 2002 r. w przypadku leków o wysokim koszcie ($\geq 2\,000$ GBP na pacjenta w skali roku) lub przed 1 kwietnia 2007 r. dla wszystkich leków sercowo-naczyniowych, przeciwnowotworowych i leków immunosupresyjnych lub przed 1 października 2010 r. dla wszystkich innych leków).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwaga do całości analiz		
<p>Populacja uwzględniona w analizach nie jest zgodna z populacją wskazaną we wnioskach refundacyjnych.</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach złożonych wniosków refundacyjnych sprecyzowano, że wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej jest: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Jako treść wskazania uwzględniono: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego wzrostu gruczolu krokowego.</p> <p>Natomiast w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) i analizy klinicznej (AKL) populację zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z łagodnym wzrostem gruczolu krokowego (bez uwzględnienia kryterium nasilenia objawów).</p> <p>W analizie ekonomicznej (AE) i analizie wpływu na budżet (AWB) przedstawiono informację, iż wnioskowana jest refundacja produktu złożonego Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń (populacja szersza od zdefiniowanej w ramach wniosków refundacyjnych).</p>	TAK	-
<p>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizach posilkowano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków z dnia 21.06.2022 r. Podczas gdy na dzień złożenia wniosków refundacyjnych dostępne było Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.</p> <p>Wyjaśnienie: W analizach posilkowano się nieaktualnymi na dzień złożenia wniosku raportem refundacyjnym, w którym przedstawiono dane sprzedażowe NFZ za styczeń-marzec 2022 r. Podczas gdy na dzień złożenia wniosków refundacyjnych dostępny był raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-lipiec 2022 r. z 03.10.2022 r.</p> <p>Dodatkowo analizy wykonano na podstawie Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań. Aktualny wniosek będący przedmiotem niniejszej sprawy został złożony 7 października 2022 roku, w związku z czym musi spełniać wymagania określone w Rozporządzeniu MZ z dnia 8 stycznia 2021 r.</p> <p>Agencja zwraca się z prośbą, aby w analizach uwzględnić aktualne na dzień złożenia uzupełnień dane NFZ oraz Obwieszczenie MZ.</p>	TAK	-
W ramach analizy klinicznej		
<p>AKL zawiera opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Opis problemu zdrowotnego zawarty w analizach nie uwzględnia wskaźników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, rozumianego jako leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego wzrostu gruczolu krokowego. Odniesiono się wyłącznie do danych dotyczących rozpowszechnienia łagodnego wzrostu gruczolu krokowego w populacji bez jednoczesnego dokonania przeglądu literaturowego dla obrazu klinicznego wskazując na rozpowszechnienie stadium zaawansowania i stopnia ciężkości objawów.</p>	TAK	-
<p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b. (§4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono poniższej pracy opublikowanej przed datą złożenia wniosków refundacyjnych:</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W ramach kryteriów włączenia wskazano na dorosłych pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Nie uwzględniono wskazanego we wnioskach refundacyjnych kryterium nasilenia objawów.	TAK	-
Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera: wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono poniższej pracy opublikowanej przed datą złożenia wniosków refundacyjnych: 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. Agencja pragnie zaznaczyć, że kryteria włączenia prac do AKL powinny być spójne, dlatego tak jak w przypadku prac dla badania CombAT, należałoby włączyć do analizy powyżej wskazaną pracę, a także wykluczoną z AKL Wnioskodawcy publikację Lulic 2021. W ramach badań z zakresu bioekwiwalencji wykluczono badania opisane kodem: NCT02184585 oraz NCT02509104 z powodu braku wyników. Podczas gdy wyniki wskazanych badań zostały przedstawione w pracy: 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. Dodatkowo w ramach AKL Wnioskodawcy praca Arora 2012 została włączona do przeglądu (tabela 162 AKL Wnioskodawcy) i nie przedstawiono wyników tam opisanych oraz jednocześnie praca Arora 2012 została wykluczona z przeglądu (tabela 165 AKL Wnioskodawcy).	TAK/NIE	Komentarz dot. prac włączonych do przeglądu przedstawiono w rozdz.4.1.2. „Ocena strategii wyszukiwania”.
Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W tabelach 82 i 83 AKL przedstawiających wyniki dla średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem całkowitej wartości uzyskanej w kwestionariuszu PPSM – dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna lub dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd w 12. i 24. miesiącu, nie uwzględniono wyników dla powyższego punktu końcowego w 48. miesiącu leczenia dostępnych w publikacji Montorsi 2010. Wyjaśnienie: W tabelach 16 i 17 AKL przedstawiających wyniki dla redukcji w stosunku do wartości wyjściowej pod względem podskali IPSS "storage" – dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna lub dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd po 2. i 4. latach, pominięto informację, że dane z okresu 4 lat pochodzą z publikacji Montorsi 2011. Wyjaśnienie: W tabelach 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139 AKL przedstawiających wyniki dla średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej pod względem odpowiedzi na pytanie 1-4 kwestionariusza BII – dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna lub dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd po 2. i 4. latach, pominięto informację, że dane z okresu 4 lat pochodzą z publikacji Montorsi 2010. Wyjaśnienie: W tabelach 48 i 49 AKL przedstawiających wyniki dla liczby przypadków ostrego zatrzymania moczu (AUR) lub operacji prostaty związanej z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) – dutasteryd + tamsulosyna vs tamsulosyna lub dutasteryd + tamsulosyna vs dutasteryd, dane po 1. roku i po 4. latach obserwacji zostały zaprezentowane w postaci skumulowanej liczby zdarzeń, natomiast wyniki po 2. i 3. latach obserwacji zostały zaprezentowane w postaci liczby zdarzeń uzyskanych w poszczególnych przedziałach czasowych. Proszę o ujednoczenie miary wyników, zgodnie z metodyką przedstawioną w publikacji Roehrborn 2010. Dodatkowo w AKL Wnioskodawcy nie przeprowadzono analizy statystycznej punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem zgodnie z opisem metodyki oceny bezpieczeństwa leczenia wskazanej w rozdziale 2.6 AKL Wnioskodawcy. Agencja zwraca uwagę, że w ramach analizy skuteczności leczenia dla szeregu punktów końcowych, gdzie odnotowano korzyść kliniczną ze stosowania DUT+TAM vs TAM lub vs DUT oszacowano parametr NNTH zamiast parametru NNTB.	TAK	-
W ramach Analizy ekonomicznej		
Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera analizy podstawowej (§5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).	NIE	W ramach obliczeń dodatkowych Agencji

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Wyjaśnienie: W ramach analizy podstawowej uwzględniono koszty komparatorów w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ DGL (uwzględniający fakt refundacji tych leków w ramach listy 75+) oraz jednocześnie nie dokonano założeń o włączeniu leku Findarts Duo na listę leków 75+, tym samym zawyżono koszt komparatorów uwzględniając w wariancie podstawowym różne warunki refundacji porównywanych technologii lekowych.</p>		<p>przedstawiono wariant analizy uwzględniający refundację analizowanych interwencji w ramach listy 75+. Wyniki przedstawiono w rozdz. 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W AE Wnioskodawcy przedstawiono cenę progową w postaci ceny zbytu netto, nie przedstawiono urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii.</p>	TAK	-
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2, przy zachodzeniu okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych leku Findarts Duo, w których wykazano wyższość leku nad refundowaną terapią składającą się z DUT + TAM (terapii dwoma oddzielnymi tabletkami), należy policzyć cenę leku Findarts Duo zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji względem najtańszej technologii medycznej stanowiącej komparator. W analizach uwzględniono jedynie średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań.</p>	TAK/NIE	<p>W ramach uzupełnień Wnioskodawca uwzględnił w modelu funkcję określającą najtańsze preparaty TAM i DUT. W analizie ekonomicznej nie przedstawiono odpowiednich oszacowań ceny leku Findarts Duo. Szacunki takie wykonano w ramach obliczeń Agencji przedstawionych w rozdz. 5.2.2. „Wyniki analizy progowej”.</p>
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji oraz oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Analiza wpływu na budżet nie zawiera właściwego oszacowania populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być zastosowana. W analizie przeprowadzono oszacowania na podstawie „danych NFZ sprzedaży preparatów dutasterydu i tamsulozyny oraz badań wykazujących odsetek pacjentów, którzy przyjmują te preparaty łącznie”.</p> <p>Zgodnie z rozporządzeniem oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. Brak przedstawienia AWB opartej na szacunkach liczebności populacji skutkuje niespełnieniem § 6 Rozporządzenia w całości.</p> <p>Dodatkowo Agencja prosi o przeprowadzanie analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy, tj. perspektywy wspólnej.</p>	NIE	<p>Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.</p> <p>Odnosnie prośby dot. przedstawienia z perspektywy wspólnej, Wnioskodawca przedstawił analizę dopłat pacjenta</p>
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach APD nie przedstawiono danych bibliograficznych uwzględnionych wytycznych klinicznych oraz rekomendacji refundacyjnych.</p>	TAK	<p>Z wyjątkiem wskazania źródła dla wytycznych PTU-EZ 2019</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- 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. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sea-172193> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3191925> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2009.08196> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://www.nature.com/articles/pcan200937> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://europepmc.org/article/med/28800206> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1442-2042.2012.03091> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://www.nature.com/articles/pcan200849> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- CombAT** Benign Prostatic Hyperplasia Trial With Dutasteride And Tamsulosin Combination Treatment. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00090103. Link do badania z bazy clinicaltrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00090103> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- CONDUCT** Comparative Efficacy of Dutasteride Plus Tamsulosin 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 (CONDUCT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01294592. Link do badania z bazy clinicaltrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01294592> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6921277> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40261-014-0179-0> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK200802> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://www.nature.com/articles/pcan201113> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. https://ejmcm.com/article_4008_071a2c5104aca1ed354a6e4e9defb748.pdf [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8691067> [dostęp: 20.01.2023 r.]

- 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. <https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2011.10129> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1742-1241.2010.02428> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-014-1296-3> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5332489/> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.13033> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.12500> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2011.12.083> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- Roehrborn 2011a** 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. <https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2011.10124> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- Roehrborn 2011b** 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. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302-2838\(10\)01016](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302-2838(10)01016) [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302-2838\(09\)00970-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302-2838(09)00970-1) [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283808013031> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- 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. <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2007.09.084> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- Siami 2007** Siami P, Roehrborn CG, Barkin J, Damiao R, Wyczowski 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. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551714407001188> [dostęp: 20.01.2023 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AUA 2021** Management of Benign Prostatic Hyperplasia/ Lower Urinary Tract Symptoms (2021), American Urological Association [https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline) [dostęp: 20.01.2023 r.]
- EAU 2022** Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), European Association of Urology 2022 <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts> [dostęp: 20.01.2023 r.]
- HAS 2012** Haute Autorité de Santé. COMBODART 0.5 mg/0.4 mg, hard capsules. Transparency Committee Opinion. 5 September 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/combodart_ct_9291.pdf [dostęp: 11.01.2023 r.]

HAS 2016	Haute Autorité de Santé. Brief Summary of the Transparency Committee Opinion. COMBODART (dutasteride + tamsulosin), 5- α reductase inhibitor + alphablocker. December 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir77/combodart_ct15571_summary.pdf [dostęp: 11.01.2023 r.]
PBAC 2010	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Dutasteride with tamsulosin hydrochloride, capsule, 500 micrograms – 400 micrograms, Duodart. November 2010 https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-11/Dutasteride_with_tamsulosin_DUODART_GSK_PSD_2010-11_5-6_FINAL.pdf [dostęp: 11.01.2023 r.]
PTU-EZ 2019	Sejm Rzeczypospolitej Polskiej, Parlamentarny Zespół ds. Praw Pacjenta. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów dorosłych z dolegliwościami dolnych dróg moczowych. Raport przygotowany przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, Fundację Ekspertki dla Zdrowia Warszawa, maj 2019. http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/338_20190528_2/\$file/338_20190528_2.pdf [dostęp: 24.01.2023 r.]
SMC 2010	Scottish Medicines Consortium. dutasteride 0.5 mg plus tamsulosin 0.4 mg capsule (Combodart) (No: 628/10). Published 09 August 2010. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1593/dutasteride_combodart_abbreviated_final_july_2010.pdf [dostęp: 11.01.2023 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Adatam	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adatam. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki produktu leczniczego: 06.01.2021.
ChPL Fibdarts Duo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Findarts Duo. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42577/characteristic [dostęp: 23.01.2023 r.]
Fourcade 2012	Fourcade, Richard-Olivier et al. "Outcomes and general health-related quality of life among patients medically treated in general daily practice for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia." World journal of urology vol. 30,3 (2012): 419-26.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
OT.4330.7.2020	Wniosek o objęcie refundacją leku Silodosin Recordati (syldosinum) we wskazaniu leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4330.7.2020. Data ukończenia: 23 lipiec 2020 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/056/AWA/056_awa_ot.4330.7.2020_syldosyna_bip.pdf [dostęp: 20.01.2023 r.]
Sayani 2014	Sayani A, Ismaila A, Wa ker A, Posnett J, Laroche B, Nickel JC, Su Z. Cost analysis of fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin compared with concomitant dutasteride and tamsulosin monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia in Canada. Can Urol Assoc J. 2014 Jan-Feb;8(1-2):E1-7.
Trueman 1999	Trueman, P et al. "Prevalence of lower urinary tract symptoms and self-reported diagnosed 'benign prostatic hyperplasia', and their effect on quality of life in a community-based survey of men in the UK." BJU international vol. 83,4 (1999): 410-5.

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny (Findarts Duo) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. [REDACTED]. Warszawa, lipiec 2022.
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny (Findarts Duo) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego. [REDACTED]. Warszawa, lipiec 2022.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny (Findarts Duo) w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego. [REDACTED]. Warszawa, styczeń 2023.
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet. Skojarzenie dutasterydu i tamsulozyny (Findarts Duo) w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego. [REDACTED]. Warszawa, styczeń 2022.