



Rekomendacja nr 15/2023

z dnia 21 lutego 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna)

we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów

łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie za odpłatnością 30% w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę, pod warunkiem obniżenia ceny.

Uzasadnienie rekomendacji

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Findarts Duo opiera się głównie na wynikach randomizowanego badania klinicznego CombAT, w którym porównywano terapię skojarzoną TAM i DUT (tamsulozyna+dutasteryd) w postaci oddzielnych tabletek z monoterapią TAM, jak i DUT. Odnotowano istotne statystycznie ($p < 0,001$) różnice pomiędzy grupami DUT+TAM vs TAM oraz DUT+TAM vs DUT na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w zakresie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, takich jak zmiany wartości międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS), zmiany wartości szczytowego natężenia przepływu moczu (Q_{max}) i występowania progresji klinicznej. W analizie bezpieczeństwa stwierdzono, że terapia skojarzona DUT+TAM prowadziła do istotnie częstszych zdarzeń niepożądanych, związanych z funkcjami seksualnymi w porównaniu do monoterapii DUT lub TAM, takich jak ejakulacja wsteczna, brak ejakulacji, spadek objętości nasienia, zmniejszenie lub brak libido, impotencja.

Niemniej należy zwrócić uwagę, że analiza kliniczna ma też swoje ograniczenia. 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, ocenę oparto o badanie CombAT. Jednakże, badanie to nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, a jego wyniki zostały przedstawione w celu uzasadnienia refundacji Findarts Duo w ramach odrębnej grupy limitowej.

Według danych NFZ, liczba pacjentów stosujących jednocześnie dutasteryd i tamsulozynę (terapia skojarzona) w roku 2021 wyniosła 34 784, a koszt refundacji tych substancji zbliżył

się do 11 mln PLN. W analizie minimalizacji kosztów Wnioskodawca oszacował, że z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej, stosowanie Findarts Duo w miejsce preparatów dutasterydu i tamsulozyny podawanych oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym jest tańsze.

[REDAKTOWANE]
- oszacowania Agencji.

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2016, HAS 2012, PBAC 2010, SMC 2010) dotyczące produktu leczniczego referencyjnego Duodart/Combodart zawierającego dutasteryd i tamsulozynę we wskazaniu będącym przedmiotem bieżącej oceny. Głównymi argumentami decyzji o umieszczeniu wymienionych produktów leczniczych na liście leków refundowanych była skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania dutasterydu z tamsulozyną potwierdzone w międzynarodowym badaniu CombAT, a także fakt połączenia dutasterydu z tamsulozyną w jednej kapsułce, co wpływa na efektywność kosztową.

Prezes Agencji, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych, pod warunkiem obniżenia ceny ocenianego produktu leczniczego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych 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, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE] (90 kapsułek), [REDAKTOWANE] (30 kapsułek).

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym (leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego), z poziomem odpłatności dla pacjenta: [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ICD-10: N40 – rozrost gruczołu krokowego) polega na przeroście elementów gruczołowych oraz zrębu strefy przejściowej prostaty i jest schorzeniem ściśle związanym ze starzeniem się i zmianami hormonalnymi.

W przebiegu choroby dochodzi do powiększenia gruczołu krokowego, co stanowi przeszkodę dla odpływu moczu z towarzyszącymi dokuczliwymi dolegliwościami związanymi z dolnym odcinkiem układu moczowego (LUTS, ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*) w wyniku wytworzenia się przeszkody podopęcherzowej oraz wzmożonego napięcia mięśni gładkich zrębu.

Wstępna diagnostyka obejmuje palpacyjne badanie odbytnicy, analizę moczu, która może wykluczyć infekcję lub inne stany, które powodują podobne objawy, czy badanie poziomu antygenu swoistego dla prostaty (PSA) we krwi.

Stopień nasilenia objawów LUTS, czyli dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych ocenia się według skali IPSS (ang. *International Prognostic Scoring System*), tj. Kwestionariusza Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Prostaty. Jest to zestaw 7 pytań dotyczących częstotliwości występowania objawów LUTS związanych z fazą napełniania i fazą opróżniania, ocenianych w skali od 0 do 5 (0 – nigdy, 5 – prawie zawsze).

Powikłania przerostu prostaty mogą obejmować nagłe zatrzymanie moczu, infekcje dróg moczowych, kamicy oraz uszkodzenia pęcherza moczowego, a nawet uszkodzenie nerek.

Łagodnym przerostem gruczołu krokowego jest dotkniętych ponad 40% mężczyzn powyżej 50. r.ż., 70% mężczyzn powyżej 60. R.ż., 80% mężczyzn po 70. R.ż. oraz 90% mężczyzn powyżej 80. R.ż. Raporty GBD (Global Burden of Disease) mówią o chorobowości wśród Polaków na poziomie 776 640 tys. (4 174/100 tys. os.), zapadalności na poziomie 86 844 Polaków (476/100 tys. os.) u oraz współczynnika DALY wynoszącym 15 291 (82/100 000 tys. os.) w roku 2019.

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologię alternatywną Wnioskodawca wybrał dutasteryd (DUT) i tamsulozynę (TAM) stosowane w postaci dwóch oddzielnych preparatów. Komparator ten stanowi procedurę medyczną finansowaną ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu oraz rekomendowaną w odnalezionych wytycznych klinicznych Polskiego Towarzystwa Urologicznego 2019 (PTU 2019), European Association of Urology 2022 (EAU 2022) i American Urological Association 2021 (AUA 2021).

Jako komparator wskazano także

Wybór komparatorów uznano za właściwy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Findarts Duo jest skojarzeniem dutasterydu, inhibitora 5-alfa-reduktazy (5-ARI) i chlorowodoru tamsulozyny, antagonisty receptorów adrenergicznych α 1a i α 1d. Dutasteryd hamuje izoenzymy (1 i 2) 5-alfa-reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). Tamsulozyna blokuje receptory α 1a i α 1d-adrenergiczne mięśniówki gładkiej podścieliska gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Findarts Duo jest zarejestrowany do leczenia umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oraz zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i jest zgodne z wnioskowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W analizie klinicznej uwzględniono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne CombAT, obejmujące porównanie skojarzenia w postaci dwóch oddzielnych tabletek DUT i TAM z monoterapią zarówno DUT, jak i TAM (badanie wielośrodkowe, fazy 3., z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, n=4 844 (ITT ang. *Intention-to-treat*, tj. populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, terapia skojarzona: n=1 610, komparator-monoterapia dutasterydem: n=1 623, komparator-monoterapia tamsulozyną: n=1 611),
- 1 opracowanie wtórne Gacci 2014, w którym analizowano bezpieczeństwo skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (przegląd systematyczny i metaanaliza dostępnych badań RCT opisujących wpływ leczenia LUTS z powodu łagodnego przerostu prostaty na zaburzenia wytrysku (metaanaliza została opracowana na podstawie 23 publikacji),
- 1 retrospektywne, niekontrolowane badanie Eisen 2020, oceniające efektywność praktyczną jednotabletkowego skojarzenia DUT i TAM w porównaniu do dowolnej kombinacji leków z grupy alfa-blokera i inhibitora 5-alfa reduktazy w populacji pacjentów z łagodnym przerostem gruczołu krokowego obserwacyjne badanie kohortowe, łącznie uwzględniono 141 667 pacjentów, interwencja jednotabletkowego skojarzenia dutasteryd/tamsulozyna: n=86 057, interwencja w postaci kombinacji leków z grupy alfa blokera i inhibitora 5-alfa reduktazy: n=55 610).

Ze względu na niezidentyfikowanie badania spełniającego w pełni kryteria włączenia do niniejszej analizy, które dotyczyłoby skojarzenia dutasterydu i tamsulozyny w postaci jednego, skojarzonego produktu leczniczego, włączono badania oceniające farmakokinetykę preparatów w postaci kapsułek złożonych zawierających dutasteryd i tamsulozynę oraz preparatów zawierających w kapsułkach pojedyncze substancje czynne:

- Fossler 2014 (przedstawiono wyniki trzech badań randomizowanych z zastosowaniem pojedynczej dawki u zdrowych dorosłych mężczyzn z zakresu farmakokinetyki i tolerancji, w których zastosowano kapsułki złożone zawierające dutasteryd/tamsulozynę. Porównano terapię skojarzoną z produktem leczniczym AvodartTM (dutasteryd 0,5 mg) i dwoma różnymi dostępnymi na rynku produktami zawierającymi 0,2 mg tamsulosyny, HarnalTM kapsułki i Harnal-DTM tabletki, które są równoważne względem siebie. Populacja objęta badaniem-badanie 1: n=86, badanie 2: n=27, badanie 3: n=40),
- Burns 2017 (opracowanie opisujące dwa badania RCT, dotyczące zastosowania tamsulozyny w dawce 0,2 mg (Harnal D[®]) i dutasterydu w dawce 0,5 mg (Avodart[®]). Populacja -badanie 1: n = 84, badanie 2: n = 56).

Dokonano oceny jakości randomizowanego badania klinicznego CombAT za pomocą narzędzia Cochrane (RoB 2). Badanie 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.

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.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach:

Pierwszorzędowe punkty końcowe

- Liczba zdarzeń ostrego zatrzymania moczu (AUR, Ang. *acute urinary retention*) lub operacji gruczołu krokowego związanej z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH, Ang. *benign prostatic hyperplasia*) we wskazanych okresach czasu (przyjmowano, że uczestnik ma AUR, gdy nie jest w stanie oddać moczu i wymaga cewnikowania pęcherza moczowego),

- Liczba uczestników z operacją związaną z AUR lub BPH (kiedy objawy BPH stają się uciążliwe, może być wymagana operacja).

Drugorzędowe punkty końcowe

- Liczba zdarzeń pierwszej progresji klinicznej łagodnego przerostu prostaty w latach 1, 2, 3 i 4,
- Liczba uczestników z każdym z pięciu elementów progresji klinicznej łagodnego przerostu prostaty (5 mierzonych elementów obejmowało pogorszenie objawów, AUR związane z BPH, nietrzymanie moczu związane z BPH, nawracające zakażenia dróg moczowych związane z BPH (UTI) i niewydolność nerek związaną z BPH),
- Liczba zdarzeń pogorszenia objawów we wskazanych okresach (przedstawiono liczbę uczestników z pogorszeniem objawów w skali IPSS (ang. *International Prostate Symptom Score*) o ≥ 4 punkty wykazanej w ocenie na dwóch kolejnych wizytach po rozpoczęciu badania,
- Liczba uczestników ze zdarzeniem makroskopowej hematurii związanej z BPH po rozpoczęciu leczenia (przyjmowano, że uczestnik ma makroskopowy krwiomocz, gdy w moczu była obecność krwi),
- Liczba uczestników ze zdarzeniem hematospERMii związanej z BPH po rozpoczęciu leczenia (przyjmowano, że uczestnik ma hematospERMię, gdy w nasieniu była obecna krew, hematospERMia może wystąpić w wyniku zapalenia gruczołu krokowego, raka lub po biopsji prostaty),
- Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS) w 12., 24., 36. i 48. miesiącu (IPSS to 7-punktowy kwestionariusz mierzący objawy ze strony układu moczowego. Mierzy poziom objawów ze strony układu moczowego, w tym niepełne opróżnianie, częstotliwość, nieciągłość, parcia naglące, słaby strumień, napięcie i nokturię),
- Skorygowana średnia natężenia przepływu moczu (Q_{max}) w stosunku do wartości początkowej w 12., 24., 36. i 48. miesiącu (maksymalny przepływ moczu (Q_{max}) mierzono za pomocą miernika przepływu moczu, a szacunki są oparte na skorygowanych średnich (najmniejszych kwadratów) z ogólnego modelu liniowego: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej $Q_{max} = \text{leczenie} + \text{klaster} + \text{poziom wyjściowy } Q_{max}$),
- Skorygowana średnia procentowa zmiana objętości prostaty w stosunku do wartości początkowej w 12., 24., 36. i 48. Miesiącu (pomiar objętości gruczołu krokowego prowadzono corocznie za pomocą ultrasonografii przezcewkowej (TRUS),
- Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w objętości strefy przejściowej (część prostaty otaczająca proksymalną cewkę moczową) w 12., 24., 36. i 48. miesiącu (średnice przednio-tylne, głowowo-ogonowe i poprzeczne prostaty uzyskane za pomocą TRUS obliczają całkowitą objętość prostaty w centymetrach),
- Liczba nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/urologa w związku z objawami AUR od ostatniej wizyty w ramach badania,

Skuteczność

Wyniki randomizowanego badania klinicznego CombAT, pierwszorzędowe punkty końcowe:

- a) *występowanie ostrego zatrzymania moczu (AUR) lub operacji związanej operacji gruczołu krokowego związanej z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH)*

Odnotowano istotną statystycznie ($p < 0,0001$) 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).

b) liczba uczestników z operacją związaną z AUR lub BPH

Odnotowano istotną statystycznie ($p < 0,0001$) 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).

Wyniki randomizowanego badania klinicznego CombAT, drugorzędowe punkty końcowe:

a) występowanie progresji klinicznej

Odnotowano istotną statystycznie ($p < 0,0001$) 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 ($p < 0,0001$) różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła komponenta progresji klinicznej w postaci AUR 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): 0,31 (0,20; 0,48), oraz jako różnica ryzyka: RD (95% CI): -3,48 (-4,71; -2,24).

Odnotowano istotną statystycznie ($p < 0,0001$) 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)

b) uczestnicy badania z pogorszeniem objawów IPSS:

Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów, w latach: 1. ($p=0,0460$), 2. ($p=0,0019$) i 3. ($p=0,0002$), 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 ($p=0,1426$) pomiędzy porównywanymi grupami, a 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

c) zmiana wartości szczytowego natężenia przepływu moczu (Q_{max}):

Odnotowano istotną statystycznie zmianę w zakresie średniej zmiany natężenia przepływu moczu w stosunku do wartości wyjściowej (Q_{max}), 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. Różnica efektu MD (95% CI) odpowiednio dla poszczególnych lat analizy DUT+TAM vs TAM wyniosła: 1,10 (0,77; 1,43) $p < 0,001$, 1,50 (1,17; 1,83) $p < 0,001$, 2,00 (1,67; 2,33) $p < 0,001$, 1,70 (1,34; 2,06) $p < 0,001$. Natomiast różnica efektu MD (95% CI) odpowiednio dla poszczególnych lat analizy DUT+TAM vs DUT wyniosła: 0,50 (0,17; 0,83) $p = 0,0032$, 0,50 (0,17; 0,83) $p = 0,0032$, 0,70 (0,37; 1,03) $p < 0,0001$, 0,40 (0,04; 0,76) $p = 0,0297$.

d) zmiana objętości prostaty

Odnotowano istotną statystycznie ($p < 0,0001$) 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. Różnica efektu MD (95% CI) odpowiednio dla poszczególnych lat analizy DUT+TAM vs TAM wyniosła: -22,60 (-24,51; -20,69) $p < 0,001$, -26,90 (-28,95; -24,85) $p < 0,001$, -29,20 (-31,47; -26,93) $p < 0,001$, -31,90 (-34,15; -29,65) $p < 0,001$.

W przypadku porównania z monoterapią DUT odnotowano brak istotnych statystycznie ($p > 0,0001$) różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterylem i tamsulozyną i grupą monoterapii dutasterylem w każdym z analizowanych momentów oceny.

e) 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. Różnica efektu MD (95% CI) odpowiednio dla poszczególnych lat analizy DUT+TAM vs TAM wyniosła: -22,80 (-33,09; -12,51) $p < 0,001$, -32,10 (-51,63; -12,57) $p = 0,0014$, -35,60 (-49,52; -21,68) $p < 0,001$, -36,10 (-51,60; -20,60) $p < 0,001$.

W przypadku porównania z monoterapią DUT odnotowano brak istotnych statystycznie ($p = 0,7351$ w 1. roku oceny, $p = 0,9412$ w 2. roku oceny, $p = 0,2981$ w 3. roku oceny, $p = 0,1613$ w 4. roku oceny) różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną dutasterylem i tamsulozyną i grupą monoterapii dutasterylem w każdym z analizowanych momentów oceny.

f) 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. Różnica efektu OR (95% CI)/ RD (95% CI) wyniosły dla DUT+TAM vs TAM 0,64 (0,45; 0,92), $p = 0,00143$ / -1,74 (-3,11; -0,36), $p = 0,0135$.

g) liczba pacjentów z hematospermią – ogólnie

Nie odnotowano istotnej statystycznie (95% CI; $p > 0,0001$) różnicy w zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniem hematospermii ogółem 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 także nie odnotowano istotnej statystycznie ($p > 0,0001$) różnicy między grupami.

h) liczba nieplanowanych wizyt u lekarza w związku z objawami AUR od ostatniej wizyty w ramach badania

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (95% CI; $p > 0,0001$) 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 dutasterylem w żadnym z punktów czasowych oceny.

i) jakość życia

Jakość życia - postrzeganie badanego leku przez pacjenta (PPSM)

Odnotowano istotną statystycznie ($p < 0,0001$) 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).

Badania bioekwiwalencji

Fossler 2014

Wyniki 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 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

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.

Bezpieczeństwo

Badanie CombAT

Zdarzenia niepożądane (AEs, ang. Adverse Events) 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) 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.

Po 48 miesiącach terapii, w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną, w porównania 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 porównania do monoterapii dutasterydem.

Badanie wtórne włączone do przeglądu – Gacci 2014

Dysfunkcja wytrysku (EjD) występowała 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; $p = 0,02$).

Podsumowując, zarówno AB, jak i 5-ARI były związane ze znacznie wyższym ryzykiem EjD niż placebo. Finasteryd niesie 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.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL Findarts Duo

W dwóch, trwających 4 lata badaniach klinicznych częstość występowania niewydolności 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.

ADRReports

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.

VigiBase

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).

Skuteczność praktyczna

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

W 12. Msc. leczenia 41,8% pacjentów leczonych DUT+TAM i 41,0% pacjentów leczonych skojarzoną terapią AB/5ARI stosowało ją nadal ($p < 0,0001$); 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.

Wyniki poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badania CONDUCT

Badanie FDC114615 (CONDUCT) jest dwuletnim, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem mającym na celu ocenę skuteczności produktu jednotabletkowego zawierającego dutasteryd 0,5 mg i tamsulozynę 0,4 mg w porównaniu z uważną 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.

Wyniki badania CONDUCT wykazały, że podanie terapii skojarzonej dutasterydem i tamsulozyną w postaci jednej tabletki spowodowało większą poprawę objawów niż uważna obserwacja i ew. dodanie tamsulozyny, jeśli objawy nie uległy poprawie ($p < 0,001$). Leczenie jednotabletkową terapią skojarzoną istotnie zmniejszyło względne ryzyko progresji klinicznej BPH w porównaniu z grupą obserwacji ($p < 0,0001$). W zakresie parametrów jakości życia, zgodnie z wynikami uzyskanymi w kwestionariuszu BII (ang. *BPH impact index*), tj. samodzielnie wypełnianym przez pacjenta kwestionariuszu oceniającym wpływ problemów moczowych na ogólny stan zdrowia i aktywności i pytaniu 8. kwestionariusza IPSS, poprawę zaobserwowano w obu grupach terapeutycznych, ale była ona istotnie większa w przypadku terapii skojarzonej ($p < 0,01$ lub $0,001$, zależnie od momentu oceny).

Profil bezpieczeństwa jednotabletkowej terapii skojarzonej był zgodny z ustalonymi profilami dutasterydu i tamsulozyny. Jakikolwiek 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.

Ograniczenia analizy

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. Ponadto, badanie CombAT nie spełnia kryteriów włączenia związanych z interwencją i komparatorem (skojarzenie DUT i TAM).

W przypadku 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.

Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w AWA.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

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

Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym wynoszącym 30 dni.

Analizę podstawową 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).



Ograniczenia analizy

Ograniczeniem przyjętego przez Wnioskodawcę podejścia jest wykorzystanie niedojrzałych danych sprzedażowych względem uwzględnionego Obwieszczenia MZ (uwzględniono wyłącznie koszty produktu leczniczego Adadut – najdroższy refundowany produkt leczniczy), uwzględniony koszt dutasterydu może być więc zawyżony. Należy zaznaczyć, że wskazane ograniczenie nie dotyczy oszacowanych kosztów tamsulozyny, stan refundacji tej substancji czynnej jest stabilny.

Należy także 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+).

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przedstawiono również analizę dopłat pacjentów

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, w którym założono, że

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

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Findarts Duo Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości w celu oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na jej wynik końcowy. Przedstawiony wynik jest niepewny w kontekście wielkości populacji, która stosowałaby lek oraz zastępowania pojedynczych produktów leczniczych.

Ograniczenia analizy

Wnioskodawca wskazał przede wszystkim na niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej, w której zostanie zastosowana wnioskowana technologia oraz zastępowania produktów leczniczych zawierających pojedyncze substancje czynne.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W innych krajach, do ocenianej technologii, odnoszą się rekomendacje:

- European Association of Urology 2022 (EAU 2022); leczenie farmakologiczne u mężczyzn z objawami LUTS od umiarkowanych do ciężkich powinno opierać się na antagonistach receptorów alfa-1-adrenergicznych (ARA), w tym tamsulozynie oraz inhibitorach 5-alfa reduktazy (5-ARI), w tym dutasterydzie i terapii skojarzonej lekami z powyższych grup w przypadku zwiększonego ryzyka progresji choroby. 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. Dodatkowe opcje terapeutyczne to: antagoniści receptorów muskarynowych oraz ich połączenie z ARA jeżeli inna forma terapii nie zmniejszyła dolegliwości, inhibitory fosfodiesterazy-5 w przypadku zaburzeń erekcji,

- American Urological Association 2021 (AUA 2021); leczenie farmakologiczne dla pacjentów z LUTS związanym z łagodnym przerostem gruczołu krokowego według amerykańskich wytycznych AUA 2021 opiera się na monoterapii ARA (w tym tamsulozyna) w przypadku występowania umiarkowanych do ciężkich objawów choroby oraz monoterapii 5-ARI (w tym dutasteryd). 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 oraz łagodnego przerostu prostaty lub zmniejszenia ryzyka zatrzymania moczu i konieczności przyszłej operacji związanej z prostatą.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dot. produktu leczniczego Findarts Duo, dlatego przedstawiono rekomendacje dot. innych produktów leczniczych zawierających dutasteryd i tamsulozynę we wskazaniu będącym przedmiotem oceny.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, wszystkie pozytywne:

- HAS 2012 (fr. *Haute Autorité de Santé*), rekomenduje się wpisanie na listę leków refundowanych leku Combodart (dutasteryd + tamsulozyna), zwraca się jednak uwagę na niską rzeczywistą korzyść ze stosowania leku Combodart (dutasteryd + tamsulozyna), gdy lek jest przepisywany jako zamiennik oddzielnych dawek tamsulozyny i dutasterydu,
- HAS 2016 (fr. *Haute Autorité de Santé*), rekomenduje się dalsze umieszczanie produktu leczniczego Combodart (dutasteryd + tamsulozyna) na liście produktów refundowanych, wyłącznie do użytku szpitalnego oraz jako leczenia drugiego rzutu, alternatywnego dla oddzielnych dawek tamsulozyny i dutasterydu pod warunkiem, że połączenie to będzie dobrze tolerowane przez co najmniej 6 miesięcy leczenia,
- PBAC 2010 (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), zaleca się umieszczenie preparatu Duodart (dutasteryd + tamsulozyna) na liście leków refundowanych na podstawie przedstawionej analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z dutasterydem i prazosyną. Równoważne dawki to dutasteryd 0,5 mg i tamsulozyna MR 0,4 mg raz na dobę oraz dutasteryd 0,5 mg raz na dobę i prazosyna 2 mg dwa razy na dobę,
- SMC 2010 (ang. *Scottish Medicine Consortium*), lek Combodart (dutasteryd + tamsulozyna) został zaakceptowany do stosowania na terenie Szkocji w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Zwrócono uwagę na fakt, że podanie leku skojarzonego jest tańsze w porównaniu do podania oddzielnie 2 wymienionych substancji.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę, terapia wnioskowanym produktem leczniczym Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna), [redacted] wymienionych w AWA krajach UE i EFTA, w tym [redacted] w krajach o zbliżonym PKB do Polski.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.2067.2022.4.MKO, PLR.4500.2068.2022.5.MKO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku 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: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 15/2023 z dnia 6 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Findarts Duo (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2023 z dnia 6 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Findarts Duo (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego,
2. Raport nr OT.4230.10.2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Findarts Duo (dutasterid + tamsulozyna) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 26.01.2023 r.