

**Sylodosyna (Urorec®)  
w leczeniu  
objawów łagodnego rozrostu gruczołu  
kroowego**

**Analiza problemu decyzyjnego**

---



Warszawa  
grudzień 2015



**Autorzy raportu:**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Adres do korespondencji:**

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

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

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

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

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

**Cytowanie:** [Redacted] Sylodasyna (Utorac®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2015.

---

## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>4</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Populacja</b> .....	<b>9</b>
2.1 Definicja jednostki chorobowej.....	9
2.2 Patogeneza i czynniki ryzyka .....	9
2.3 Epidemiologia.....	11
2.4 Objawy.....	12
2.5 Historia naturalna.....	13
2.6 Rokowanie.....	15
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka.....	15
2.8 Leczenie.....	18
2.9 Wytyczne i rekomendacje leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego .....	21
2.9.1 Opinia ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego 2015 r.....	21
2.9.2 Wytyczne European Association of Urology 2015 r.....	21
2.9.3 Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence 2010/2015 r...	22
2.9.4 Wytyczne American Urological Association 2010 r. ....	23
2.9.5 Wytyczne Finnish Medical Society Duodecim 2008 r.....	23
2.9.6 Wytyczne Canadian Urological Association 2010 r.....	24
2.9.7 Wytyczne Haute Autorité de Santé 2003 r.....	24
2.10 Rekomendacje refundacyjne.....	25
2.10.1 Kraje w których syldosyna jest refundowana.....	26
<b>3 Interwencja</b> .....	<b>28</b>
3.1 Syldosyna (Urorec®).....	28
3.1.1 Dane produktu .....	28
3.1.2 Zarejestrowane wskazania.....	28
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania.....	29
3.1.4 Mechanizm działania.....	29
3.1.5 Przeciwwskazania .....	30

3.1.6	Przedawkowanie.....	30
3.1.7	Działania niepożądane.....	30
<b>4</b>	<b>Komparatory .....</b>	<b>33</b>
4.1	Tamsulosyna.....	35
4.1.1	Dane produktu .....	35
4.1.2	Mechanizm działania.....	36
4.1.3	Zarejestrowane wskazania.....	36
4.1.4	Dawkowanie .....	36
4.1.5	Przeciwwskazania .....	37
4.1.6	Przedawkowanie.....	37
4.1.7	Działania niepożądane.....	37
4.2	Doksazosyna - komparator alternatywny .....	39
4.2.1	Dane produktu .....	39
4.2.2	Mechanizm działania.....	39
4.2.3	Zarejestrowane wskazania.....	39
4.2.4	Dawkowanie .....	40
4.2.5	Przeciwwskazania .....	40
4.2.6	Przedawkowanie.....	40
4.2.7	Działania niepożądane.....	41
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne.....</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT.....</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>Dotychczasowe finansowanie .....</b>	<b>47</b>
<b>8</b>	<b>Problem decyzyjny wg PICO .....</b>	<b>48</b>
Aneks 49		
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>65</b>
	<b>Spis ilustracji.....</b>	<b>66</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>67</b>

## Skróty i akronimy

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

## Słowa kluczowe

sylodosyna, łagodny rozrost gruczołu krokowego, analiza problemu decyzyjnego

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych syldosyny (Urorec<sup>®</sup>, ██████████) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO\*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O).<sup>1</sup>

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

---

\*PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

---



## 2 Populacja

### 2.1 Definicja jednostki chorobowej

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

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

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

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

### 2.2 Patogeneza i czynniki ryzyka

Etiologia BPH nie jest do końca poznana. Wiadomo, że zarówno rak, jak i łagodny rozrost stercza są chorobami hormonozależnymi i do ich rozwoju niezbędna jest hormonalna funkcja jąder. Choroba nie rozwija się w całym narządzie, lecz jedynie w strefie przejściowej, fragmente stercza z lokalizowanym dotychczasowo od wierzchołka nasiennego, bocznie i ku tyłowi od cewki.<sup>5</sup>

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

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

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

### **Czynniki ryzyka**

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

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

W marskości wątroby częstość występowania łagodnego rozrostu stercza jest zdecydowanie mniejsza.<sup>3</sup>

### 2.3 Epidemiologia

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

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

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

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

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

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

Wyniki badań po śmiertnych oceniają, że cechy BPH występują u 40% mężczyzn w wieku 50 lat, u 70% - w wieku 60 lat oraz u 88% mężczyzn w wieku 80 lat.<sup>7</sup>

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

Dane dotyczące epidemiologii BPH w Polsce są skąpe, niemniej wynika z nich, że objawy sugerujące istnienie BPH występują u około 50% mężczyzn powyżej 50. roku życia.<sup>8</sup> Według danych konsultanta krajowego z zakresu urologii, w 1994 roku leczeniu zabiegowemu poddano w Polsce prawie 12 tys. mężczyzn, a w 2000 roku - około 20 tys.<sup>3</sup>

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

Obecnie ocenia się, że liczba mężczyzn dotkniętych BPH w Polsce przewyższa 2 miliony.<sup>8</sup>

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

Na podstawie danych o ludności Polski (GUS) i częstości występowania łagodnego rozrostu stercza w latach 2012-2015 szacowana chorobowość kształtuje się następująco: 2,36 mln w roku 2012 oraz 2,38 mln, 2,41 mln i 2,43 mln w kolejnych latach.<sup>11</sup>

## 2.4 Objawy

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

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

Łagodny rozrost gruczołu krokowego, jedna z najczęstszych chorób pojawiających się z wiekiem u mężczyzn, może się wiązać z dokuczliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (*lower urinary tract symptoms* - LUTS), które pogarszają jakość życia wskutek zaburzenia zarówno normalnej dziennej aktywności, jak i snu. Głównymi dolegliwościami

zgłaszanych przez chorych na BPH są zazwyczaj dokuczliwe LUTS w postaci częstego oddawania moczu, naglącego parcia na mocz i oddawania moczu w nocy, słabego i przerywanego strumienia moczu oraz uczucia niezupełnego opróżnienia pęcherza moczowego.<sup>2</sup>

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

**Tab. 1. Najczęściej występujące objawy i dolegliwości towarzyszące łagodnemu rozrostowi stercza.<sup>6</sup>**

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

Objawy BPH można podzielić na objawy fazy napętniania (częstomocz, nokturia, parcie naglące, nietrzymanie moczu z parcią) oraz objawy fazy opróżniania (słaby strumień moczu, wyczekiwanie na mikcję, mikcja przerywana, uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza).<sup>5</sup>

Objawy towarzyszące łagodnemu rozrostowi stercza pogarszają w znacznym stopniu jakość życia, powodując zmniejszenie aktywności w pracy, zaburzenia snu, pojawia się uczucie stałego zmęczenia i niedomoga seksualna.<sup>4</sup>

## 2.5 Historia naturalna

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

opróżnić się całkowicie i mocz zalega po mikcji. Zalegający mocz ułatwia tworzenie się kamieni i występowanie zakażeń.<sup>5</sup>

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

- okres I - stadium bezobjawowe: brak objawów klinicznych; badaniem klinicznym oraz przy pomocy USG stwierdza się niewielkie powiększenie stercza, a maksymalny przepływ cewkowy wynosi 20 ml/s przy prawidłowej krzywej mikcyjnej. Pacjenci w tym okresie nie wymagają leczenia, lecz bacznej obserwacji;
- okres II - stadium podrażnienia: pojawia się okresowy częstomocz i parcia nagłe. Badaniem klinicznym i przy pomocy USG stwierdza się miernego stopnia powiększenie stercza, natomiast po mikcji nie występuje zaleganie moczu w pęcherzu. Przepływ cewkowy i krzywa mikcyjna są jeszcze prawidłowe. W tym okresie można zastosować leczenie zachowawcze;
- okres III - stadium zalegania moczu: występują stałe zaburzenia w oddawaniu moczu, pojawia się częste oddawanie moczu w nocy (nycturia), długie wyczekiwanie na rozpoczęcie mikcji, przedłużenie mikcji, wąski, często przerywany strumień moczu, parcia nagłe, a niekiedy wyciek kropli moczu po każdej mikcji. Największe dolegliwości występują w mikcji porannej. Badanie kliniczne wykazuje powiększenie stercza, w USG stwierdza się także przerost 3. płata. Pojawia się zaleganie moczu w pęcherzu, niekiedy dołącza się infekcja. Krzywa mikcyjna jest nieprawidłowa, a przepływ cewkowy spada do 10 ml/s. Leczenie zachowawcze jest skuteczne w początkowym okresie tego stadium, później nie przynosi poprawy. Konieczne jest leczenie zabiegowe;
- okres IV - stadium dekompensacji: dochodzi do znacznego zalegania moczu w pęcherzu lub do całkowitego zatrzymania. Pojawia się bezwiedne wyciekanie moczu (ischuria paradoxa). Ponieważ dolegliwości narastają powoli, często chory nie ma świadomości ciężkości schorzenia. Dopiero pogarszanie się stanu ogólnego skłania do szukania porady lekarskiej. Ściana pęcherza ulega przerostowi, pojawiają się uchyłki lub pseudouchyłki, kamica pęcherza. Skrócenie pęcherzowych, śródściennych odcinków moczowodów jest przyczyną cofania się moczu z pęcherza do moczowodów i nerek, powodując obustronne poszerzenie, niekiedy znacznego stopnia, moczowodów i układów kielichowo-miedniczkowych (wodonercze). Powoli rozwija się niewydolność nerek, pojawia się mocznica, poziomy mocznika i kreatyniny są podwyższone.

Mniejsza zdolność zagęszczania moczu wzmagają pragnienie, chory traci apetyt. Pojawiają się: apatia, osłabienie, nudności, niekiedy wymioty. Zakażenie moczu nasila niewydolność nerek, prowadząc do stanu septycznego. Stan chorego staje się bardzo ciężki. Konieczne jest natychmiastowe założenie cewnika i dalsze intensywne leczenie zależne od stanu ogólnego. Zbyt późne wdrożenie leczenia kończy się śmiercią chorego.<sup>5</sup>

## 2.6 Rokowanie

BPH jest chorobą rozwijającą się powoli. Względne ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu lub wskazań do leczenia chirurgicznego u chorych z BPE i BPO obserwowanych przez 10 lat ocenia się na około 10%. BPH u większości chorych nie powoduje niekorzystnych następstw (rozstrzenia pęcherza, poszerzenia górnych dróg moczowych, wodonercza), ani powikłań (zakażenie dróg moczowych, kamica moczowa, niewydolność nerek), stanowiących bezwzględne wskazania do leczenia chirurgicznego. Dominującą grupę chorych na BPH stanowią ci, których wystarczy objąć baczna obserwacją (ang. *watchful waiting*) oraz ci, u których występują wskazania do leczenia farmakologicznego.<sup>12</sup>

## 2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

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

### **Badanie ogólne moczu**

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

### **Badanie palcem przez odbytnicę**

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

### **Ultrasonografia**

Za pomocą badania USG można ocenić następujące parametry stercza:

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

Oceniając pęcherz moczowy należy zwrócić uwagę na:

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

- guzy pęcherza (potencjalna przyczyna LUTS).

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

### **Uroflowmetria**

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

Przeszkodę podpęcherzową rozpoznaje się u:

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

### **Zaleganie moczu po mikcji**

Zaleganie moczu po mikcji świadczy o tym, że wypieracz nie jest w stanie wygenerować odpowiednio wysokiego ciśnienia, aby pokonać przeszkodę podpęcherzową. Znacznie rzadziej mocz może zalegać wskutek pierwotnej niewydolności wypieracza. PVR można zmierzyć za pomocą badania USG lub zakładając cewnik do pęcherza. Cewnikowanie jest jednak sposobem zbyt inwazyjnym, aby go stosować w codziennej praktyce. Wartość PVR nie koreluje z nasileniem LUTS, w pewnym stopniu jednak zależy od wielkości gruczołu krokowego. Nie ma zdefiniowanej wartości, powyżej której zaleganie uważa się za znamienne. W praktyce PVR  $< 30$  ml można uznać za nieznaczące, jednak już utrzymujące się stale PVR  $> 50$  ml trzeba uznać za ważny symptom. U chorych z PVR  $> 100$  ml należy rozważyć chirurgiczne usunięcie przeszkody podpęcherzowej. Znaczne PVR (200-300 ml) może sugerować, iż nawet po inwazyjnym usunięciu BOO dysfunkcja pęcherza moczowego pozostanie. Interesującym parametrem jest frakcja zalegająca (residual fraction - RF), którą definiuje się jako stosunek objętości moczu zalegającego do objętości moczu przed mikcją. W większości przypadków parametr ten utrzymuje się na stałym poziomie u danego chorego. Mimo iż jest to ciekawy parametr, nie ma on znaczenia przy planowaniu leczenia ani określaniu rokowania.

### **Pogrubienie ściany pęcherza moczowego**

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



### **Badanie ciśnieniowo-przepływowe**

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

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

### **Ocena dolegliwości**

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

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

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

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

Odpowiedź na pytanie o jakość życia (0-6 pkt.) stanowi dobrą podstawę zrozumienia przez lekarza samopoczucia chorego. Istnieją również inne, mniej popularne kwestionariusze, takie jak AUA-SS - *American Urological Association Symptom Score*, czy *Boyersky Score*.<sup>12</sup>

**Tabela 2. Punktowa skala objawów opracowana przez Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne, stosowana do ilościowej oceny nasilenia dolegliwości.<sup>2</sup>**

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

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

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

## 2.8 Leczenie

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

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

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

Racjonalnie uzasadnione leczenie farmakologiczne LUTS/BPH oparte jest zasadniczo na dwóch grupach leków - lekach blokujących receptory  $\alpha$ -adrenergiczne oraz na lekach hamujących aktywność 5- $\alpha$  reduktazy.<sup>5</sup>

### **Leki blokujące receptory $\alpha$ -1 adrenergiczne**

Zwiększenie objętości stercza w przebiegu BPH jest w dużej mierze następstwem rozrostu zrębu gruczołu krokowego, w tym włókien mięśni gładkich. Skurcz włókien mięśniowych zrębu stercza, sterczowego odcinka cewki i okolicy ujścia wewnętrznego cewki moczowej, będący wynikiem pobudzenia receptorów  $\alpha$ -1 adrenergicznych (a zwłaszcza receptorów podtypu  $\alpha$ -1A) przez noradrenalinę, stanowi komponent dynamiczny przeszkody podpęcherzowej. Zablokowanie adrenoreceptorów  $\alpha$ -1 prowadzi zatem do rozkurczu tych struktur mięśniowych i może się tym samym przyczynić do zmniejszenia oporu w obrębie szyi pęcherza i sterczowego odcinka cewki. Działanie adrenolityczne na receptory  $\alpha$ -2 nie powoduje takiego efektu. Oddziaływanie farmakologiczne na receptory  $\beta$ -adrenergiczne pozostaje bez wpływu na napięcie frakcji mięśniowej zrębu stercza do tkniętego rozrostem łagodnym.<sup>5</sup>

Dlatego do leczenia BPH stosuje się adrenolityki działające wybiórczo na receptory  $\alpha$ -1. Leki te różnią się głównie czasem półtrwania. Niektóre z nich wykazują szczególne powinowactwo do receptora  $\alpha$ -1 A.<sup>5</sup>

Adrenolityki  $\alpha$ -1 stosowane współcześnie to:

- doksazosyna,
- tamsulosyna,
- alfuzosyna,
- terazosyna.<sup>5</sup>

Najnowszym  $\alpha$ -adrenolitykiem jest **sylodosyna**. Charakteryzuje się selektywnym blokowaniem receptorów  $\alpha$ 1A, tak jak tamsulosyna.<sup>5</sup>

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

- alfuzosyna,
- doksazosyna,
- tamsulosyna,
- terazosyna.<sup>13</sup>

---

### **Inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy**

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

- **finasteryd** (hamuje 5 $\alpha$ -reduktazę typu 2),
- **dutasteryd** (hamuje 5 $\alpha$ -reduktazę typu 1 i 2).<sup>5</sup>

W warunkach polskich spośród inhibitorów 5 $\alpha$ -reduktazy stosowanych w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego (grupa limitowa 77.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy) refundowane ze środków publicznych jest jedynie finasteryd.<sup>13</sup>

### **Leczenie skojarzone antagonistą receptorów $\alpha$ -adrenergicznych i inhibitorem 5 $\alpha$ -reduktazy**

Wskazania do stosowania leczenia skojarzonego są ograniczone i występują jedynie u chorych, u których istotnemu powiększeniu stercza towarzyszą nasilone objawy fazy napętniania pęcherza.<sup>5</sup>

### **Leki hamujące czynność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego (leki antymuskarynowe)**

LUTS, zwłaszcza dotyczące fazy napętniania pęcherza, mogą być następstwem zaburzenia czynności pęcherza noszącej znamiona nadaktywności (OAB). Odkrycie tej zależności stanowiło podstawę do rozpoczęcia stosowania leków antymuskarynowych do leczenia LUTS/BPH. Dotychczasowe doświadczenie pokazuje, że można je stosować nawet u chorych, u których występuje znaczna przeszkoda podpęcherzowa udokumentowana badaniem urodynamicznym, jednak nie należy ich podawać, jeśli maksymalny przepływ cewkowy nie przewyższa 2 ml/s i jeśli objętość moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji wynosi ponad 200 ml.<sup>5</sup>

Do preparatów stosowanych klinicznie zaliczają się:

- **oxybutynina**,
- **tolterodyna**,
- **solifenacyna**,
- **fesoterodyna**.<sup>14</sup>

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

- oxybutynina,

- tolterodyna,
- solifenacyna.<sup>13</sup>

## 2.9 Wytyczne i rekomendacje leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

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

### 2.9.1 Opinia ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego 2015 r.

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

- sylodosyna jest skuteczna i bezpieczna jako lek z wyboru u chorych odczuwających LUTS/BPH o nasileniu umiarkowanym lub znacznym;
- **sylodosyna jest lekiem bezpiecznym w stosunku do układu krążenia i można ją uznać za lek z wyboru do leczenia LUTS/BPH u chorych dotkniętych chorobami układu krążenia oraz u leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego;**
- leczenie sylodosyną można uznać za uzasadnione w przypadku występowania działań niepożądanych w toku leczenia LUTS/BPH innymi lekami  $\alpha$ -adrenolitycznymi lub w przypadku niezadowalającej skuteczności tych leków.<sup>15</sup>

### 2.9.2 Wytyczne European Association of Urology 2015 r.

Według wytycznych *European Association of Urology* (EAU) z 2015 roku  $\alpha$ 1-blokery mogą być stosowane u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich LUTS.

W ramach leków blokujących receptory  $\alpha$ 1-adrenergiczne stosowanych jest głównie 5 typów leków:

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

Porównanie pośrednie  $\alpha$ 1-blokerów oraz ograniczone wyniki porównań bezpośrednich wykazały zbliżoną skuteczność wszystkich leków w odpowiednich dawkach (brak porównania z sylodosyną).<sup>16</sup>

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania  $\alpha$ 1-blokerów są: osłabienie, zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, hipotonia (ortostazyjna). Chorzy ze współistniejącymi chorobami układu krążenia i/lub jednocześnie przyjmujący

leki wazoaktywne są w szczególności podatni na rozszerzenie naczyń spowodowane stosowaniem  $\alpha$ 1-blokerów.

**Autorzy wytycznych wskazują, że częstość występowania nie dociśnienia podczas stosowania syldosyny jest porównywalna z częstością obserwowaną podczas stosowania placebo, co wskazuje na prze wagę syldosyny w tej grupie leków.**

W wyniku przeglądu systematycznego wykazano, że  $\alpha$ 1-blokery nie wpływają negatywnie na libido. Stosowanie leków z tej grupy w niewielkim stopniu ma korzystny wpływ na erekcję, ale czasami może powodować zaburzenia wytrysku. Zaburzenia wytrysku występowały częściej podczas stosowania tamsulosyny i syldosyny niż podczas stosowania innych  $\alpha$ 1-blokerów. **Największą częstość występowania zaburzeń wytrysku obserwowano podczas stosowania syldosyny, jednak skuteczność leczenia wydaje się być większa u chorych z zaburzeniami wytrysku.**<sup>17,18</sup>

Leczenie skojarzone  $\alpha$ 1-blokerami i inhibitorami  $5\alpha$ -reduktazy należy rozważyć u mężczyzn z uciążliwymi umiarkowanymi do ciężkich objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), powiększonym gruczołem krokowym i zmniejszonym maksymalnym przepływem cewkowym ( $Q_{max}$ ).

Zastosowanie antagonistów receptorów muskarynowych oraz  $\alpha$ 1-blokerów można rozważyć u mężczyzn, u których objawy utrzymują się po leczeniu którymkolwiek z tych leków w monoterapii.<sup>19</sup>

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

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

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

Zastosowanie leków antycholinergicznym oraz  $\alpha$ 1-blokerów można rozważyć u mężczyzn, u których objawy utrzymują się po leczeniu samymi  $\alpha$ 1-blokerami.<sup>20</sup>

Na podstawie wyników metaanalizy udowodniono, że  $\alpha$ 1-blokery wykazują większą skuteczność niż placebo w poprawie wyników kwestionariusza IPSS (*International Prostate Symptom Score*), zwiększaniu maksymalnego przepływu cewkowego ( $Q_{max}$ ) oraz poprawie oceny jakości życia przy pomocy kwestionariusza IPSS.<sup>21</sup>

U chorych stosujących  $\alpha$ 1-blokery częściej występowały zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, zmęczenie (astenia), hipotonia ortostatyczna, nieżyt nosa, zaburzenia

wzrodu i zaburzenia wytrysku. Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania bólu głowy.<sup>21</sup>

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

#### 2.9.4 Wytyczne American Urological Association 2010 r.

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

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

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

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

Leczenie skojarzone  $\alpha$ 1-blokerami i inhibitorami 5 $\alpha$ -reduktazy jest właściwą i skuteczną metodą leczenia chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) związanymi z widocznym objętościowym powiększeniem gruczołu krokowego, podwyższonym stężeniem PSA i/lub powiększeniem prostaty na podstawie badania palpacyjnego.<sup>22</sup>

#### 2.9.5 Wytyczne Finnish Medical Society Duodecim 2008 r.

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

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

Stosowanie leków blokujących receptory  $\alpha$ 1-adrenergiczne powoduje zmniejszenie objawów choroby, zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego oraz zmniejszenie objętości moczu zalegającego po mikcji.<sup>23</sup>

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

### 2.9.6 Wytyczne Canadian Urological Association 2010 r.

Według wytycznych *Canadian Urological Association* (CUA) z 2010 roku w ramach leków blokujących receptory  $\alpha$ 1-adrenergiczne rekomendowane są:

- alfuzosyna,
- doksazosyna,
- tamsulazyna.

Leki blokujące receptory  $\alpha$ 1-adrenergiczne rekomendowane są w I linii leczenia chorych z LUTS w przebiegu BPH. **Stosowane leki mają taką samą efektywność kliniczną.**

W wytycznych nie uwzględniono sylodosyny.<sup>24</sup>

### 2.9.7 Wytyczne Haute Autorité de Santé 2003 r.

Według wytycznych *Haute Autorité de Santé* (HAS) z 2003 roku alfa-blokery mogą być rozważane u chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH. W wytycznych nie wskazano jednak leków rekomendowanych w ramach alfa-blokerów.<sup>25</sup>



## 2.10 Rekomendacje refundacyjne

Sylodosyna w analizowanym wskazaniu została zarejestrowana na terenie Unii Europejskiej 29.01.2010 r., natomiast na terenie Stanów Zjednoczonych - 08.10.2008 r.

Poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Rekomendacje NICE w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych przedstawiono w rozdziale 2.9.3, natomiast rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego - w rozdziale 6.

Podsumowanie opinii i rekomendacji agencji HTA oraz instytucji będących członkami INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)<sup>26</sup> dotyczących sylodosyny w analizowanym wskazaniu przedstawiono poniżej.

- Rekomendacja NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)

Nie odnaleziono rekomendacji<sup>27</sup>

- Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé, Francja*)

Nie odnaleziono rekomendacji<sup>28</sup>

- Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia*)

Nie odnaleziono rekomendacji<sup>29</sup>

- Rekomendacja AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group, Walia*)

Sylodosyna nie została zatwierdzona do stosowania w ramach *NHS Wales* w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Powodem braku rekomendacji był brak złożenia odpowiednich dokumentów przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu.<sup>30</sup>

- Rekomendacja SMC (*Scottish Medicines Consortium, Szkocja*)

Nie odnaleziono rekomendacji<sup>31</sup>

- Rekomendacja CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanada)

Na podstawie opinii z dnia 19.04.2012 r. *Canadian Drug Expert Committee* nie rekomenduje umieszczenia syldosyny na liście leków refundowanych. W randomizowanym badaniu klinicznym bezpośrednio porównującym syldosynę z tamsulosyną wykazano, że syldosyna jest nie gorsza (*non-inferior*) od tamsulosyny w redukcji wyniku kwestionariusza IPSS (*International Prostate Symptom Score*). Leczenie syldosyną jest jednak bardziej kosztowne niż leczenie tamsulosyną oraz innymi lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne.<sup>32</sup>

- Rekomendacja IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy)

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>33</sup>

### 2.10.1 Kraje, w których syldosyna jest refundowana

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

Wśród 16 wymienionych krajów syldosyna jest refundowana w 12. W tym, w 4 krajach europejskich (Portugali, Chorwacji, Słowacji, Grecji) o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.<sup>†</sup>

Tabela 3. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.

Kraj	Refundacja syldosyny
Belgia	nie
Bułgaria	tak
Chorwacja	tak
Cypr	nie
Czechy	tak
Francja	tak
Niemcy	tak
Grecja	tak
Irlandia	tak

<sup>†</sup> Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski: W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012 informujemy, że za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

Kraj	Rekomendacja syldosyny
Włochy	tak
Luksemburg	nie
Holandia	tak
Portugalia	tak
Rumunia	nie
Słowacja	tak
Hiszpania	tak

### 3 Interwencja

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

Szczegółowe dane dotyczące sylodosyny przedstawiono poniżej.

#### 3.1 Sylodosyna (Urorec®)

##### 3.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sylodosyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*).<sup>34</sup>

Tab. 4. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.

Nazwa międzynarodowa	sylodosyna
Nazwa handlowa	Urorec®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki urologiczne, antagoniści receptorów $\alpha$ -adrenergicznych, (G04CA04)
Postać	kapsułka twarda
Skład jakościowy i ilościowy	kapsułki 4 mg sylodosyny, kapsułki 8 mg sylodosyny; opakowania po 5, 10, 20, 30, 50, 90 i 100 kapsułek
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	29 stycznia 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	18 września 2014
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/09/608/001-14
Podmiot odpowiedzialny	Recordati Ireland Ltd. Rahreens East Ringaskiddy Co. Cork Irlandia

##### 3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie objawów w przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH) u dorosłych mężczyzn.

### 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna kapsułka sylodosyny 8 mg na dobę. Dla specjalnych grup pacjentów zalecana jest jedna kapsułka sylodosyny 4 mg na dobę (patrz poniżej).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CLCR]  $\geq 50$  do  $\leq 80$  ml/min).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLCR  $\geq 30$  do  $< 50$  ml/min) zalecana jest dawka początkowa 4 mg raz na dobę, którą można zwiększyć do 8 mg raz na dobę po tygodniu leczenia, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLCR  $< 30$  ml/min).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.

Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na brak danych.

#### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie sylodosyny u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułkę należy zażywać z posiłkiem, najlepiej o stałej porze każdego dnia. Kapsułki nie należy przetrzymywać ani gryźć, lecz połykać w całości, najlepiej popijając szklanką wody.

### 3.1.4 Mechanizm działania

Sylodosyna jest wysoce selektywna wobec receptorów  $\alpha 1A$ -adrenergicznych zlokalizowanych głównie w ludzkim gruczole krokowym, podstawie pęcherza, szyjce pęcherza, torbiele stercza i części sterczowej moczowodu. Blokada tych receptorów  $\alpha 1A$ -adrenergicznych powoduje rozluźnienie mięśni gładkich w tych tkankach, co zmniejsza opór odpływu moczowy, bez wpływu na kurczliwość mięśni gładkich wypieracza. Powoduje to poprawę objawów w fazie gromadzenia moczu (podrażnieniowych) i fazie wydalania moczu (zaporowych), powiązanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (objawy ze strony dolnych dróg moczowych, ang. *Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS*).

Syldosyna wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do receptorów  $\alpha_{1B}$ -adrenergicznych, zlokalizowanych głównie w układzie krążenia. Wykazano in vitro, że stosunek wiązania  $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$  syldosyny (162:1) jest niezwykle wysoki.

### 3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 3.1.6 Przebieg dawkowanie

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

### 3.1.7 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

#### Wykaz działań niepożądanych w tabeli

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

**Tab. 5. Działania niepożądane, zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, mające uzasadniony związek przyczynowy.**

Częstość	Działanie niepożądane
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko:	Reakcje typu alergicznego, w tym obrzęk twarzy, obrzęk języka i obrzęk gardła*
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Niezbyt często:	Zmniejszone libido
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często:	Zawroty głowy
Rzadko:	Omdlenie, utrata przytomności
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często:	Tachykardia*
Rzadko:	Kołatanie serca*
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często:	Niedociśnienie ortostatyczne
Niezbyt często:	Niedociśnienie*
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często:	Przełknięcie błony śluzowej nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często:	Biegunka
Niezbyt często:	Nudności, suchość w jamie ustnej
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często:	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często:	Wysypka,* świąd,* pokrzywka,* wysypka polekowa*
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Bardzo często:	Zaburzenia wytrysku, w tym wytrysk wsteczny i anejakulacja
Niezbyt często:	Zaburzenia erekcji
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	

Częstość	Działanie niepożądane
Częstość nieznana:	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Niedociśnienie ortostatyczne*

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

##### *Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS)*

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



## 4 Komparatory

Zgodnie rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny z bytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny z bytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: analiza powinna zawierać opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Technologią opcjonalną stanowi procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Refundowaną technologią opcjonalną stanowi technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.<sup>35</sup>

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”<sup>1</sup>

Według wytycznych *European Association of Urology* z 2015 roku,<sup>19</sup> *American Urological Association* z 2010 roku<sup>22</sup> i NICE z 2010 roku (częściowo uaktualnionych w 2015 roku)<sup>20</sup> w ramach leków blokujących receptory  $\alpha 1$ -adrenergiczne u chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego poza sylodosyną zalecane jest stosowanie następujących leków:

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

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

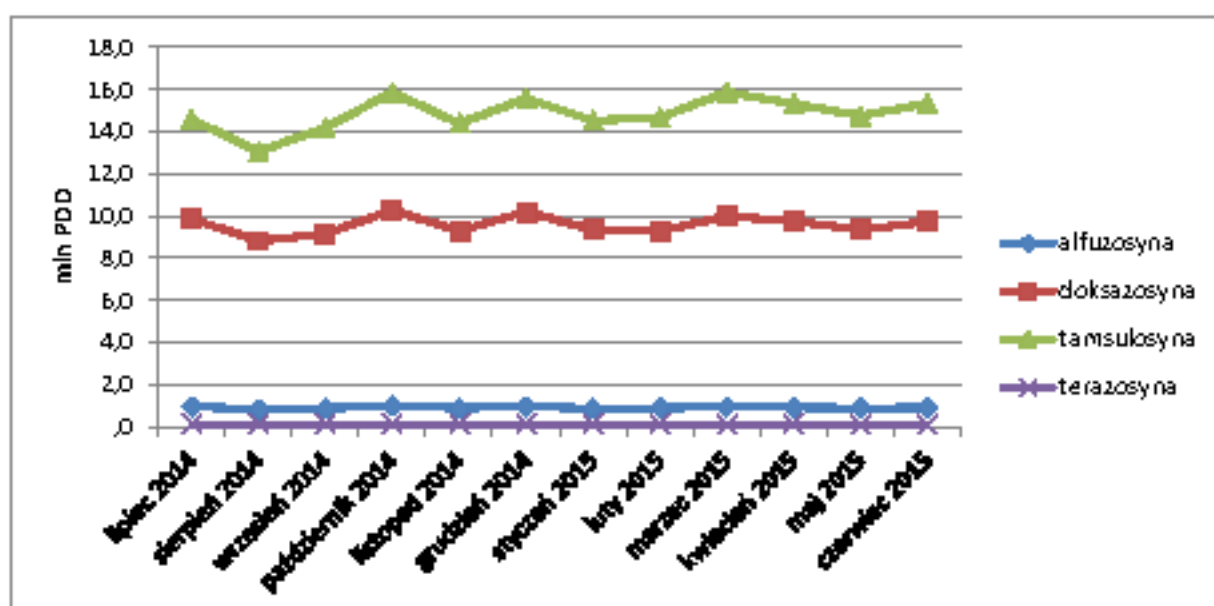
- alfuzosyna,
- doksazosyna,
- tamsulosyna,
- terazosyna.<sup>15</sup>

Alfuzosyna i tamsulosyna są zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej. Doksazosyna i terazosyna są zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej lub do odpłatności 30%.<sup>15</sup>

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

Bazując na danych sprzedażowych NFZ (na podstawie Komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami Wartość refundacji cen leków według kodów EAN, dane od lipca 2014 do czerwca 2015)<sup>36</sup> określono sprzedaż PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne.

**Ryc. 1. Sprzedaż PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne na podstawie danych NFZ.**



Najczęściej stosowanymi substancjami czynnymi są tamsulosyna i doksazosyna, a ich udział pokrywa 95% całego rynku leków z grupy antagonistów receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego.

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

- **tamsulosynę,**
- **doksazosynę.**

Udział tamsulosyny jest dużo większy niż udział doksazosyny (58,26% vs 37,64%). Dodatkowo doksazosyna, poza leczeniem przerostu gruczołu krokowego, refundowana jest także we wskazaniach takich jak:

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

Uwzględniając dodatkowo chronologiczne dopuszczenie do obrotu doksazosyny i tamsulosyny oraz zbliżoną skuteczność leków zgodnie z wytycznymi *European Association of Urology* i *American Urological Association* (patrz rozdział 2.9), jako główny komparator dla sylodosyny można uznać tamsulosynę, podczas gdy doksazosyna może stanowić komparator alternatywny (dodatkowy).

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

## 4.1 Tamsulosyna

### 4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tamsulosyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Omnic Ocas® (leku o największej liczbie sprzedanych DDD od lipca 2014 do czerwca 2015 roku wg danych NFZ).<sup>57</sup>

Tabela 6. Zestawienie danych dotyczących interwencji.<sup>37</sup>

Nazwa międzynarodowa	Tamsulosyna
Nazwa handlowa	Omnice Ocas®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, antagoniści receptora alfa <sub>1</sub> adrenergicznego (G04CA02)
Postać	Tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu
Dawka	0,4 mg tamsulosyny
Data dopuszczenia do obrotu	15.04.2005
Daty przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	01.10.2007/30.11.2011
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	11429
Podmiot odpowiedzialny	Astellas Pharma Sp. z o.o. ul. Poleczki 21 02-822 Warszawa

#### 4.1.2 Mechanizm działania

Tamsulosyna jest wybiórczym, kompetycyjnym antagonistą postsynaptycznych receptorów adrenergicznych typu alfa<sub>1</sub>, a zwłaszcza podtypów alfa<sub>1A</sub> i alfa<sub>1D</sub>, powodującym rozkurcz mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego i cewki moczowej.<sup>37</sup>

#### 4.1.3 Zarejestrowane wskazania

Objawy z dolnych dróg moczowych (ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*, LUTS) związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH).<sup>37</sup>

#### 4.1.4 Dawkowanie

Stosować doustnie.

Jedna tabletka 0,4 mg na dobę

Tamsulosynę można przyjmować niezależnie od posiłku.

Tabletkę należy połknąć w całości i nie należy jej przegryzać ani żuć, ponieważ zaburza to zdolność do stopniowego uwalniania substancji czynnej.

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania w przypadku zaburzeń czynności nerek.

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby.

Tamsulosyna nie jest wskazana do stosowania u dzieci.<sup>37</sup>

#### 4.1.5 Przeciwwskazania

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

#### Niedociśnienie ortostacyjne w wywiadzie.

Ciężka niewydolność wątroby.<sup>37</sup>

#### 4.1.6 Przebieg dawkowanie

##### **Objawy**

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

##### **Leczenie**

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

W celu zmniejszenia wchłaniania z przewodu pokarmowego można prowokować wymioty. W przypadku spożycia dużej ilości produktu zaleca się płukanie żołądka oraz podawanie węgla leczniczego i stosowanie osmotycznych środków przeczyszczających, takich jak siarczany sodu.<sup>37</sup>

#### 4.1.7 Działania niepożądane

Tabela 7. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia tamsulosyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>37</sup>

Klasyfikacja układów i narządów	Często (>1/100, <1/10)	Niezbyt często (>1/1000, <1/100)	Rzadko (>1/10000, <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (1,3%)	Ból głowy	Omdlenia		
Zaburzenia oka					Niewyraźne widzenie* zaburzenia widzenia*

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

\* obserwowane po dopuszczeniu do obrotu.

Obserwowany podczas chirurgii załmy typ zespołu małej żrenicy z wany śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tętnicy został zgłoszony w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku z leczeniem tamsulosyną.

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

Powyższe, spontaniczne działania niepożądane pochodzą z obserwacji prowadzonych na całym świecie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w związku z tym częstość występowania oraz rola tamsulosyny w ich powstawaniu nie mogą być rzetelnie określone.<sup>37</sup>

## 4.2 Doksazosyna – komparator alternatywny

### 4.2.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące doksazosyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Cardura XL® (leku o największej liczbie sprzedanych DDD od lipca 2014 do czerwca 2015 roku wg danych NFZ).<sup>29</sup>

Tab. 8. Zestawienie danych dotyczących interwencji.<sup>29</sup>

Nazwa międzynarodowa	doksazosyna
Nazwa handlowa	Cardura XL®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki przeciwnadciśnieniowe/Leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (C02CA04/C04CA)
Postać	Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu
Dawka	4 mg doksazosyny
Data dopuszczenia do obrotu	30.07.1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	31.05.2015
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	4314, 4315
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Europe MA EEIG Ramstage Road Sandwich, Kent CT13 9 NJ, Wielka Brytania

### 4.2.2 Mechanizm działania

Doksazosyna działa rozszerzająco na naczynia poprzez selektywne i kompetencyjne blokowanie postsynaptycznych  $\alpha_1$ -adrenoreceptorów. U pacjentów z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego doksazosyna poprawia wyniki badań urodynamicznych i łagodzi objawy. Działanie leku wynika z selektywnego blokowania receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznym w mięśniach gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego.<sup>29</sup>

### 4.2.3 Zarejestrowane wskazania

Doksazosyna wskazana jest w leczeniu:

- samoistnego nadciśnienia tętniczego,
- objawów klinicznych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).<sup>29</sup>

#### 4.2.4 Dawkowanie

Leczenie należy rozpocząć od dawki 4 mg raz na dobę. Zależnie od reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 8 mg doksazosyny raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 mg doksazosyny raz na dobę.

Doksazosynę można podawać pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego bez względu na to, czy stwierdzono u nich nadciśnienie tętnicze czy nie. Zmiany wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i rozrostem gruczołu krokowego są na ogół bardzo małe. Monoterapia doksazosyną jest skuteczna w leczeniu obu schorzeń u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego oraz nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku pozostałych leków z tej grupy zaleca się monitorowanie stanu pacjenta w początkowym okresie leczenia.

Doksazosynę można przyjmować z jedzeniem lub na czczo. Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletek nie należy żuć, dzielić lub kruszyć.

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki leku.

Ponieważ farmakokinetyka doksazosyny nie zmienia się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i nie wykazano, że doksazosyna nasila istniejącą niewydolność nerek, w tej grupie pacjentów można stosować standardowe dawkowanie.<sup>29</sup>

#### 4.2.5 Przeciwwskazania

Stosowanie doksazosyny jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na pochodne chinazolin (takie jak prazosyna, terazosyna, doksazosyna), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie;
- u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego z jednoczesnym przekrwieniem górnych dróg moczowych, przewlekłymi infekcjami dróg moczowych lub kamicią pęcherza moczowego;
- u pacjentów z niedrożnością przewodu pokarmowego w wywiadzie, niedrożnością przełyku lub zwężeniem światła przewodu pokarmowego w dowolnym stopniu;
- u kobiet karmiących piersią;
- u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym.

Doksazosyna jest przeciwwskazana w monoterapii u pacjentów z przepiętniem pęcherza, bezmoczem bez postępującej niewydolności nerek lub z nią.<sup>29</sup>

#### 4.2.6 Przedawkowanie

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

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



Jeśli powyższe środki są niewystarczające, wstrząs należy leczyć środkami zwiększającymi objętość osocza. W razie konieczności należy następnie podać leki wazopresyjne. Trzeba też monitorować czynność nerek i w razie potrzeby podjąć działania podtrzymujące. Ponieważ doksazosyna wiąże się w wysokim stopniu z białkami, dializa jako metoda leczenia przedawkowania nie jest wskazana.<sup>28</sup>

#### 4.2.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania ustalono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ , w tym pojedyncze przypadki), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).<sup>29</sup>

Tabela 9. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia doksazosyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>29</sup>

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu odpornościowego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Anoreksja, skaza moczanowa, zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Niepokój, depresja, bezsenność
	Bardzo rzadko	Pobudzenie, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, bóle głowy, senność
	Niezbyt często	Udar naczyniowy mózgu, nie do czucia, omdlenia, drżenie
	Bardzo rzadko	Ortostatyczne zawroty głowy, parestezja
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Niewyraźne widzenie
	Częstość nieznana	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Niezbyt często	Szum w uszach
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca, tachykardia
	Niezbyt często	Dławica piersiowa, zawał serca

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Bradykardia, arytmie serca
	Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Uderzenie krwi do głowy
	Często	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, nieżyt nosa
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli
	Często	Bóle brzucha, niestrawność, suchość w jamie ustnej, nudności
	Niezbyt często	Zaparcia, biegunka, wzdęcia i oddawanie wiatrów, wymioty, zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Niedrożność przewodu pokarmowego
	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
	Bardzo rzadko	Zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd
	Niezbyt często	Wysypka skórna
	Bardzo rzadko	Łysienie, plamica, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle pleców, bóle mięśni
	Niezbyt często	Bóle stawów
	Bardzo rzadko	Skurcze mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Często	Zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu
	Niezbyt często	Dyzuria, krwiomocz, zaburzenia częstości oddawania moczu
	Bardzo rzadko	Zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, wielomocz, zwiększona diureza
Zaburzenia układu rozrodczegoj piersi	Niezbyt często	Impotencja
	Bardzo rzadko	Ginekomasia, priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie, bóle w klatce piersiowej, objawy podobne do objawów grypy, obrzęk obwodowy
	Niezbyt często	Bóle, obrzęk twarzy
	Bardzo rzadko	Uczucie zmęczenia, złe samopoczucie

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała

## 5 Efekty zdrowotne

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

- złagodzenie dolegliwości mikcyjnych,
- polepszenie jakości życia,
- spowodowanie poprawy warunków urodynamicznych mikcji.<sup>6</sup>

W analizie efektywności klinicznej uwzględnić należy punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego.

Przyjęto następujące punkty końcowe:

- zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*;
- odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score*;
- zmiana wyniku podskali *International Prostate Symptom Score* dotyczącej fazy wypełniania pęcherza;
- zmiana wyniku podskali *International Prostate Symptom Score* fazy opróżniania pęcherza;
- zmiana częstości oddawania moczu w nocy;
- zmiana maksymalnego przepływu cewkowego;
- odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego;
- ocena parametrów uroflowmetrycznych;
- zmiana wielkości prostaty;
- ocena funkcji seksualnych;
- jakość życia.

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

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

W analizie uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane śmiertelne;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane śmiertelne;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zgony;

- poszczególne zdarzenia niepożądane;
- poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca.

## 6 Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT

Nie zidentyfikowano rekomendacji Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT dotyczących stosowania syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Zidentyfikowano następujące rekomendacje Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego:

- Zgodnie z opinią z dnia 28 października 2008 r. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych zabiegu ablacji wysokoenergetycznym laserem u chorych z łagodnym rozrostem stercza z bardzo dużym ryzykiem krwawień lub wymagających stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych. Dostępne wyniki badań klinicznych i opinia eksperta wskazują, że ablacja wysokoenergetycznym laserem u chorych z łagodnym rozrostem stercza umożliwia znacznie lepszą kontrolę krwawienia i zmniejszenie częstości powikłań krwotocznych. Jednocześnie jest to technika znacznie bardziej kosztowna od elektresekcji. Dlatego celowe jest stosowanie i finansowanie jej przede wszystkim u pacjentów zagrożonych wysokim ryzykiem krwawienia po zabiegu.<sup>39</sup>
- Zgodnie z opinią z dnia 17 stycznia 2011 r. Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Duodart (*dutasterida + tamsulosin hydrochlorida*) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Zdaniem Rady, preparat złożony Duodart<sup>®</sup> 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- $\alpha$ -reduktazy i  $\alpha$ -adrenolityk.<sup>40</sup>
- Zgodnie z opinią z dnia 12 sierpnia 2013 r. 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. 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.<sup>41</sup> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości.<sup>42</sup>

## 7 Dotychczasowe finansowanie

Sylodosyna nie jest finansowana w Polsce.

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

- alfuzosyna,
- doksazosyna,
- tamsulosyna,
- terazosyna.<sup>13</sup>

Alfuzosyna i tamsulosyna są zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej w leczeniu przerostu gruczołu krokowego. Doksazosyna i terazosyna są zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej w leczeniu przerostu gruczołu krokowego lub do odpłatności 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.<sup>13</sup>

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

## 8 Problem decyzyjny wg PICO

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

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

**Tah. 10. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli mężczyźni z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> , BPH)
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• syldosyna</li> </ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tamsulosyna (główny komparator);</li> <li>• doksazosyna (komparator alternatywny);</li> <li>• brak stosowania syldosyny (stosowanie placebo) – na potrzeby analizy bezpieczeństwa.</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku kwestionariusza <i>International Prostate Symptom Score</i>;</li> <li>• odpowiedź na leczenie na podstawie <i>International Prostate Symptom Score</i>;</li> <li>• zmiana wyniku po dskali <i>International Prostate Symptom Score</i> dotyczącej fazy wypełniania pęcherza;</li> <li>• zmiana wyniku po dskali <i>International Prostate Symptom Score</i> dotyczącej fazy opróżniania pęcherza;</li> <li>• zmiana częstości oddawania moczu w nocy;</li> <li>• zmiana maksymalnego przepływu cewkowego;</li> <li>• odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego;</li> <li>• ocena parametrów uroflowmetrycznych;</li> <li>• zmiana wielkości prostaty;</li> <li>• ocena funkcji seksualnych;</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie;</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• zgony;</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li> <li>• zmiana ciśnienia krwi i częstości akcji serca.</li> </ul>



## Aneks

Tab. 11. Preparaty alfuzosyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0.<sup>12</sup>

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
<b>Alfuzosyna</b>										
Alfabax, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990746576	20,52	21,55	28,07	28,07	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
AlfuLEK 10, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990609246	26,46	27,78	34,3	34,12	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,45
Alfuzostad, tabl. dojelitowe o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl.	5909990619580	21,38	22,45	28,97	28,97	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Alugen 10, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl.	5909990037933	20,52	21,55	28,07	28,07	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,27
Dalfaz SR 5, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	20 tabl. (2 blist po 10 szt.)	5909990812714	9,5	9,98	13,16	11,37	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	4,99
Dalfaz Uno, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990837816	30,24	31,75	38,27	34,12	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	8,42
<b>Doksazosyna</b>										

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990969517	10,8	11,34	13,35	6,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	8,87
Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990969517	10,8	11,34	13,35	6,4	Przerost gruźliczo krokowego		ryczałt	10,15
Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990969616	17,28	18,14	21,65	12,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	12,69
Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990969616	17,28	18,14	21,65	12,8	Przerost gruźliczo krokowego		ryczałt	12,05
Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990969715	22,23	23,34	28,85	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	10,94
Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990969715	22,23	23,34	28,85	25,59	Przerost gruźliczo krokowego		ryczałt	6,46

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990431410	19,7	20,69	26,2	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	↔	30%	8,29
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990431410	19,7	20,69	26,2	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,81
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 tabl.	5909990431519	51,84	54,43	62,95	51,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	↔	30%	27,12
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 tabl.	5909990431519	51,84	54,43	62,95	51,18	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	18,17
Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990037957	19,06	20,01	25,52	25,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	↔	30%	7,66
Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990037957	19,06	20,01	25,52	25,52	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990790951	20,09	21,09	26,6	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	8,69
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990790951	20,09	21,09	26,6	25,59	Przerost grubośću krokowego		ryczałt	4,21
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 tabl.	5909990884582	60,26	63,27	73,79	73,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	22,14
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 tabl.	5909990884582	60,26	63,27	73,79	73,79	Przerost grubośću krokowego		ryczałt	9,6
Doxanorm, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990854318	18,9	19,85	21,86	6,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	17,38
Doxanorm, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990854318	18,9	19,85	21,86	6,4	Przerost grubośću krokowego		ryczałt	18,66

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doxanorm, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854417	21,49	22,56	26,07	12,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	17,11
Doxanorm, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854417	21,49	22,56	26,07	12,8	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	16,47
Doxanorm, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854516	24,84	26,08	31,59	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	13,68
Doxanorm, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854516	24,84	26,08	31,59	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,2
Doxar, tabl., 4 mg	120 tabl.	5908289660289	72,36	75,98	88,5	88,5	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	26,55
Doxar, tabl., 4 mg	120 tabl.	5908289660289	72,36	75,98	88,5	88,5	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	12,8

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doxar, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990484911	18,68	19,61	21,62	6,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	17,14
Doxar, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990484911	18,68	19,61	21,62	6,4	Przerost grubość krokowego		ryczałt	18,42
Doxar, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990485017	21,38	22,45	25,96	12,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	17
Doxar, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990485017	21,38	22,45	25,96	12,8	Przerost grubość krokowego		ryczałt	16,36
Doxar, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990485116	19,12	20,08	25,59	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	7,68
Doxar, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990485116	19,12	20,08	25,59	25,59	Przerost grubość krokowego		ryczałt	3,2

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doxonex, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909991149611	13,93	14,63	18,14	12,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	9,18
Doxonex, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909991149611	13,93	14,63	18,14	12,8	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	8,54
Doxonex, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909991149710	27,54	28,92	34,43	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	16,52
Doxonex, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909991149710	27,54	28,92	34,43	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	12,04
Doz ox, tabl., 4 mg	30 tabl.	5901720140005	19,12	20,08	25,59	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	7,68
Doz ox, tabl., 4 mg	30 tabl.	5901720140005	19,12	20,08	25,59	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Doz osz, tabl., 4 mg	90 tabl.	5901720140012	57,35	60,22	70,74	70,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	21,22
Doz osz, tabl., 4 mg	90 tabl.	5901720140012	57,35	60,22	70,74	70,74	Przerost gru- czotu kroko- wego		ryczałt	9,6
Kamir en, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990491315	19,93	20,93	24,44	12,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	15,48
Kamir en, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990491315	19,93	20,93	24,44	12,8	Przerost gru- czotu kroko- wego		ryczałt	14,84
Kamir en, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990491414	21,06	22,11	27,62	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	9,71
Kamir en, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990491414	21,06	22,11	27,62	25,59	Przerost gru- czotu kroko- wego		ryczałt	5,23



Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozaesetrowych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Kamir en XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990022571	21,06	22,11	27,62	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	↔	30%	9,71
Kamir en XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990022571	21,06	22,11	27,62	25,59	Przerost gruczolę krokowego		ryczałt	5,23
Kamir en XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	60 szt.	5909991013820	38,23	40,14	48,66	48,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	↔	30%	14,6
Kamir en XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	60 szt.	5909991013820	38,23	40,14	48,66	48,66	Przerost gruczolę krokowego		ryczałt	6,4
Zoxon 1, tabl. 1 mg	30 tabl. (2 blist po 15 szt.)	5909990903320	18,68	19,61	21,62	6,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	+	30%	17,14
Zoxon 1, tabl. 1 mg	30 tabl. (2 blist po 15 szt.)	5909990903320	18,68	19,61	21,62	6,4	Przerost gruczolę krokowego		ryczałt	18,42

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Zoxon 2, tabl. 2 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990903429	18,68	19,61	23,12	12,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	*	30%	14,16
Zoxon 2, tabl. 2 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990903429	18,68	19,61	23,12	12,8	Przerost grubość krokowego		ryczałt	13,52
Zoxon 4, tabl. 4 mg	90 tabl. (9 blist po 10 szt.)	5909990080267	62,64	65,77	76,29	76,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	22,89
Zoxon 4, tabl. 4 mg	90 tabl. (9 blist po 10 szt.)	5909990080267	62,64	65,77	76,29	76,29	Przerost grubość krokowego		ryczałt	9,6
Zoxon 4, tabl. 4 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990903511	19,12	20,08	25,59	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	**	30%	7,68
Zoxon 4, tabl. 4 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990903511	19,12	20,08	25,59	25,59	Przerost grubość krokowego		ryczałt	3,2
Tamusulozyna										

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozaesencji objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Apo-Tamis, kaps. 0,4 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990045006	19,39	20,36	25,87	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,48
Apo-Tamis, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 kaps.	5909990900794	57,89	60,78	71,3	71,3	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,6
Bazetham, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990565894	19,29	20,25	25,76	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,37
Bazetham Retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 tabl.	5909990894598	19,22	20,18	25,7	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,31
Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990573585	19,44	20,41	25,92	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,53
Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 kaps. (9 blist. po 10 szt.)	5909990573592	62,64	65,77	76,29	76,29	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,6
Omnisic 0,4, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990716418	22,98	24,13	29,64	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	7,25

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Omnix Ocas 0,4, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990219070	33,24	34,9	40,4	25,59	Przerost gru- czotu kroko- wego		ryczałt	18,01
Omsal 0,4 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990586196	18,36	19,28	24,79	24,79	Przerost gru- czotu kroko- wego		ryczałt	3,2
Prostamnic, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990573257	19,44	20,41	25,92	25,59	Przerost gru- czotu kroko- wego		ryczałt	3,53
Ranlosin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990048007	19,33	20,3	25,81	25,59	Przerost gru- czotu kroko- wego		ryczałt	3,42
Symlosin SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990044382	17,93	18,83	24,35	24,35	Przerost gru- czotu kroko- wego		ryczałt	3,2
Symlosin SR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 kaps.	5909991136321	38,88	40,82	51,34	51,34	Przerost gru- czotu kroko- wego		ryczałt	9,6
TamisPras, tabl. o przedłużonym działaniu, 0,4 mg	30 szt.	5909990980451	19,53	20,51	26,02	25,59	Przerost gru- czotu kroko- wego		ryczałt	3,63

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycznych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Tamsulek, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990570386	19,22	20,18	25,7	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,31
Tamsudil, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990565948	19,29	20,25	25,76	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,37
Tamsudil, kaps. twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	90 kaps. (9 blist. po 10)	5909990565962	56,65	59,48	70	70	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	9,6
Tamsudil, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	5909997225937	12,53	13,16	18,68	18,68	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Tamsugen 0,4mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps.	5909990570690	17,93	18,83	24,35	24,35	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2
Tamsugen 0,4mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	60 kaps.	5909990570706	35,86	37,65	46,17	46,17	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	6,4
Tamsunorm, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps.	5909990843602	18,47	19,39	24,9	24,9	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	3,2

Nazwa, postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Tanyz, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps.	5909990430895	19,69	20,67	26,18	25,59	Przerost gru- czohu kroko- wego		ryczałt	3,79
Tanyz ERAŚ, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 tabl.	5909990847808	18,36	19,28	24,79	24,79	Przerost gru- czohu kroko- wego		ryczałt	3,2
Tanyz Eras, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	60 szt.	5909990847822	38,23	40,14	48,66	48,66	Przerost gru- czohu kroko- wego		ryczałt	6,4
Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990566068	20,63	21,66	27,17	25,59	Przerost gru- czohu kroko- wego		ryczałt	4,78
Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	60 kaps. (6 blist. po 10 szt.)	5909990566075	40,61	42,64	51,16	51,16	Przerost gru- czohu kroko- wego		ryczałt	6,4
Urostat, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 tabl.	5909990566280	17,82	18,71	24,22	24,22	Przerost gru- czohu kroko- wego		ryczałt	3,2
Urostat, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps.	5909997216393	12,64	13,27	18,78	18,78	Przerost gru- czohu kroko- wego		ryczałt	3,2
Urostat, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 tabl.	5909997226293	12,96	13,61	19,12	19,12	Przerost gru- czohu kroko- wego		ryczałt	3,2
Terazosyna										

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Hytrin, tabl., 2 mg	28 tabl.	5909990767816	20,52	21,55	24,3	9,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	17,62
Hytrin, tabl., 2 mg	28 tabl.	5909990767816	20,52	21,55	24,3	9,55	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	17,95
Hytrin, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990767915	29,7	31,19	36,44	23,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	19,72
Hytrin, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990767915	29,7	31,19	36,44	23,88	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	15,76
Hytrin, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990768011	64,8	68,04	76,16	47,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	42,72
Hytrin, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990768011	64,8	68,04	76,16	47,77	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	34,36

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Kornam, tabl. 2 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990484119	22,68	23,81	26,72	10,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	19,55
Kornam, tabl. 2 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990484119	22,68	23,81	26,72	10,24	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	19,68
Kornam, tabl. 5 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990484317	32,4	34,02	39,53	25,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	21,62
Kornam, tabl. 5 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990484317	32,4	34,02	39,53	25,59	Przerost gruczołu krokowego		ryczałt	17,14

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

\*\* przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia



## Spis tabel

Tab. 1. Najczęściej występujące objawy i dolegliwości towarzyszące łagodnemu rozrostowi stercza. <sup>6</sup> .....	13
Tab. 2. Punktowa skala objawów opracowana przez Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne, stosowana do ilościowej oceny nasilenia dolegliwości. <sup>2</sup> .....	18
Tab. 3. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji .....	26
Tab. 4. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji .....	28
Tab. 5. Działania niepożądane, zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, mające uzasadniony związek przyczynowy .....	31
Tab. 6. Zestawienie danych dotyczących interwencji. <sup>37</sup> .....	36
Tab. 7. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia tamsulosyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego. <sup>37</sup> .....	37
Tab. 8. Zestawienie danych dotyczących interwencji. <sup>38</sup> .....	39
Tab. 9. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia dokszazosyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego. <sup>38</sup> .....	41
Tab. 10. Kontekst kliniczny wg schematu PICO .....	48
Tab. 11. Preparaty alfuzosyny, dokszazosyny, tamsulosyny i terazosyny dostępne w ramach grupy limitowej 76.0. <sup>13</sup> .....	49

## Spis ilustracji

Ryc. 1. Sprzedaż PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne na podstawie danych NFZ.....	34
---	----

## Piśmiennictwo

- <sup>1</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_M5.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_M5.pdf) [27.12.2013].
- <sup>2</sup> Krzak M. Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Aktualne (2003) wytyczne American Urological Association. <http://www.mp.pl/artykuly/16367> [dostęp 05.10.2015 r.]
- <sup>3</sup> Kwias Z, Borówka A. Łagodny rozrost stercza - podstawowe wiadomości dla lekarza rodzinnego. *Przew Lek* 2001, 4, 10, 116-126.
- <sup>4</sup> Kwias Z. Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu stercza. *Przew Lek* 2005, 2: 15-23.
- <sup>5</sup> Dybowski B. Diagnostyka łagodnego rozrostu stercza. *Przegląd Urologiczny* 2010/3 (61). <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?1958> [dostęp 05.10.2015 r.]
- <sup>6</sup> Szopiński T, Dobruch J, Chłosta P, Borówka A. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH). *Postępy Nauk Medycznych* 4/2012, s. 362-370
- <sup>7</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Finasteridum Bluefish. [http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/Streszczenie\\_RMP\\_Part\\_VI\\_2\\_Finasteridum%20Bluefish.pdf](http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/Streszczenie_RMP_Part_VI_2_Finasteridum%20Bluefish.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.]
- <sup>8</sup> Lipiński M, Peszynski-Drews C, Jeromin M, Jeromin L. Własne doświadczenia w leczeniu łagodnego rozrostu stercza wysokenergetycznym laserem potasowo-tytanowo-fosforowym KTP. *Wiadomości Lekarskie* 2006, LIX, 3-4.
- <sup>9</sup> Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W, Begaud B, Berges R, Borkowski A, Chappel CR, Costello A, Dobronski P, Farmer RD, Jiménez Cruz F, Jonas U, MacRae K, Pientka L, Rutten FF, van Schayck CP, Speakman MJ, Sturkenboom MC, Tiella C P, Tubaro A, Vallencien G, Vela Navarrete R; Triumph Pan European Expert Panel. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. *Eur Urol.* 2002;42(4):323-8.
- <sup>10</sup> Opalińska E, Stoma F, Michalak A, Latański M, Goniewicz M. Benign prostatic hyperplasia, prostate cancer and other prostate diseases diagnosed as a result of screening procedure among 1,004 men in the Lublin district. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 2002;57(1):493-501.
- <sup>11</sup> AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza weryfikacyjna. 02.08.2013 r. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/125/AWA/125\\_AWA\\_AOTM\\_DS\\_4350\\_4\\_2013\\_Duodart\\_BIP.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/125/AWA/125_AWA_AOTM_DS_4350_4_2013_Duodart_BIP.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.]
- <sup>12</sup> Chłosta P, Antoniewicz A, Borówka A. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza – podstawy naukowe, przesłanki kliniczne i uwagi praktyczne. *Nowa Medycyna* 3/1999, s. 23-29.

<sup>13</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-sierpnia-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-wrzesnia-2015-r.> [dostęp 30.09.2015 r.]

<sup>14</sup> Pastewka K. Łagodny rozrost gruczołu krokowego. *Postępy Nauk Medycznych* s1/2014, s. 33-42.

<sup>15</sup> Borkowski A, Borówka A, Sikorski A, Sosnowski M, Wolski Z. Zastosowanie sylodosyny do leczenia dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych u chorych na łagodny rozrost stercza. *Przegląd Urologiczny* 2015/2 (90). <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artykul.php?2774> [dostęp 22.10.2015 r.]

<sup>16</sup> Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004 Dec;64(6):1081-8.

<sup>17</sup> Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int*. 2006 Nov;98(5):1019-24.

<sup>18</sup> Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011 Jun;14(2):143-8.

<sup>19</sup> Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Madersbacher S, Mamoulakis C, Tildkinen KAO. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology* 2015. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2015-v2.pdf> [dostęp 01.10.2015 r.]

<sup>20</sup> NICE Clinical Guideline Lower urinary tract symptoms (CG97). The management of lower urinary tract symptoms in men. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97/resources/guidance-lower-urinary-tract-symptoms-in-men-assessment-and-management-pdf> [dostęp 01.10.2015 r.]

<sup>21</sup> NICE. The management of lower urinary tract symptoms in men. National Clinical Guideline Centre 2010. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg97/evidence/cg97-lower-urinary-tract-symptoms-full-guideline3> [dostęp 01.10.2015 r.]

<sup>22</sup> American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). 2010. <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Benign-Prostatic-Hyperplasia.pdf> [dostęp 01.10.2015 r.]

<sup>23</sup> Finnish Medical Society Duodecim. Benign prostatic hyperplasia. Helsinki, Finland: Wiley (Interscience). 2008. <http://fi.i-md.com/medinfo/material/c56/4eb2a9b544ae46d1d1364c56/4eb2a9d444ae46d1d1364c59.pdf> [dostęp 20.10.2015 r.]

- <sup>24</sup> Nickel J. CUA Guideline 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J* 2010;4(5):310-6.
- <sup>25</sup> HAS. Diagnostic and treatment of Benign prostatic hyperplasia. 2003. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prostatic\\_hyperplasia.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prostatic_hyperplasia.pdf) [dostęp 20.10.2015 r.]
- <sup>26</sup> International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). <http://www.inahta.org/> [dostęp 24.08.2015 r.].
- <sup>27</sup> NICE. <http://www.nice.org.uk/> [dostęp 30.09.2015 r.]
- <sup>28</sup> HAS. [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/) [dostęp 30.09.2015 r.]
- <sup>29</sup> PBAC. <http://www.pbs.gov.au/> [dostęp 30.09.2015 r.]
- <sup>30</sup> AWMSC. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/461> [dostęp 30.09.2015 r.]
- <sup>31</sup> SMC. <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [dostęp 30.09.2015 r.]
- <sup>32</sup> CADTH. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Rapaflo\\_April-20-12.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Rapaflo_April-20-12.pdf) [dostęp 30.09.2015 r.]
- <sup>33</sup> IQWiG. <https://www.iqwig.de/> [dostęp 30.09.2015 r.]
- <sup>34</sup> European Medicines Agency. Urorec®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001092/WC500074180.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001092/WC500074180.pdf) [dostęp 30.09.2015 r.]
- <sup>35</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&ant=&my=89&na=019625> [dostęp 21.04.2015 r.]
- <sup>36</sup> Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL): Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, dane od lipca 2014 do czerwca 2015. <http://nfz.gov.pl> [dostęp 01.10.2015 r.]
- <sup>37</sup> Omnic Ocas®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13634> [dostęp 25.11.2015 r.]
- <sup>38</sup> Cardura XL®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8820> [dostęp 25.11.2015 r.]
- <sup>39</sup> ADTMiT. Uchwała nr 59/16/2008 z dnia 28 października 2008 r. w sprawie finansowania leczenia łagodnego rozrostu stercza przy pomocy wysokoenergetycznego lasera KTP. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_59\\_16\\_2008\\_laser\\_KTP.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_59_16_2008_laser_KTP.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.]
- <sup>40</sup> ADTMiT. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/2011 z dnia 17 stycznia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Duodart® (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, jako świadcze-

nia gwarantowanego. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-01-2011-Duodart/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_1\\_2011\\_Duodart.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-01-2011-Duodart/Stanowisko_RK_AOTM_1_2011_Duodart.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.]

<sup>41</sup> AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie wniosku o objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/125/SRP/U\\_23\\_399\\_130812\\_stanowisko\\_164\\_Duodart.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/125/SRP/U_23_399_130812_stanowisko_164_Duodart.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.]

<sup>42</sup> AOTMiT. Rekomendacja nr 102/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Duodart (dutasteryd + tamsulozyny chlorowodorek), kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30 kapsułek kod EAN 5909990793464, we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/125/REK/RP\\_102\\_2013\\_Duodart.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/125/REK/RP_102_2013_Duodart.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.]