



**DUTASTERYD (ADADUT®) W LECZENIU  
UMIARKOWANYCH DO CIĘŻKICH OBJAWÓW  
ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO, A  
TAKŻE W CELU ZMNIEJSZENIA RYZYKA OSTREGO  
ZATRZYMANIA MOCZU I KONIECZNOŚCI LECZENIA  
ZABIEGOWEGO U PACJENTÓW Z UMIARKOWANYMI DO  
CIĘŻKICH OBJAWAMI ŁAGODNEGO ROZROSTU  
GRUCZOŁU KROKOWEGO**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, październik 2017

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO**

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: <a href="mailto:centrumhta@centrumhta.com">centrumhta@centrumhta.com</a> telefon: 0 607 345792		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	4
DEFINICJE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU ORAZ USTAWY O REFUNDACJI LEKÓW, ŚRODKÓW SPOŻYWCZYCH SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO ORAZ WYROBÓW MEDYCZNYCH Z DNIA 12 MAJA 2011 ROKU Z PÓŹN. ZM.....	6
STRESZCZENIE.....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	10
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	11
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA.....	11
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO.....	12
2.3. ROZPOZNANIE I PRZEBIEG ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO.....	13
2.4. EPIDEMIOLOGIA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	23
2.5. METODY LECZENIA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO.....	26
2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	31
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA.....	36
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	37
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	38
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE).....	39
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO.....	40
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	40
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	41
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE.....	43
7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE.....	43
7.2. ASPEKTY KOSZTOWE.....	44
8. BIBLIOGRAFIA.....	48
9. SPIS TABEL.....	51
10. ANEKS.....	52
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ADADUT®.....	52
10.2. CHARAKTERYSTYKA KOMPARATORA.....	54
10.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT.....	58

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>5-ARI</b>	Inhibitory 5-alfa-reduktazy
<b>A-1-ADRN</b>	Adrenolityki alfa 1
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AUA</b>	ang. <i>American Urological Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne
<b>AUA-SI</b>	ang. <i>American Urological Association Symptom Index</i> ; Indeks objawów Amerykańskiego Stowarzyszenia Urologicznego
<b>AUR</b>	ang. <i>Acute urinary retention</i> ; Ostre zatrzymanie moczu
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BD</b>	ang. <i>Bladder Dysfunction/Destability</i> ; Zaburzenia czynności mięśnia wypieracza moczu
<b>BII</b>	ang. <i>BPH Impact Index</i> ; Kwestionariusz do oceny wpływu objawów BPH na zdrowie pacjenta i jego funkcjonowanie
<b>BPE</b>	ang. <i>Benign Prostatic Enlargement</i> ; Powiększenie gruczołu krokowego
<b>BPH</b>	ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> ; Łagodny rozrost gruczołu krokowego
<b>BPO</b>	ang. <i>Benign Prostatic Obstruction</i> ; Przeszkoda podpęcherzowa
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DHT</b>	Dihydrotestosteron
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>ED</b>	ang. <i>Erectile Dysfunction</i> ; Zaburzenia seksualne
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
<b>EQ-5D</b>	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions</i> ; Kwestionariusza służącego do oceny jakości życia
<b>G-Ba</b>	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HRQoL</b>	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> ; Zależna od zdrowia jakość życia
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
<b>Interwencja wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
<b>IPSS</b>	ang. <i>International Prostate Score System</i> ; Międzynarodowy kwestionariusz oceny nasilenia objawów BPH

Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
LUTS	ang. <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> ; Objawy ze strony dolnych dróg moczowych
MTOPS	ang. <i>Medical Therapy of Prostatic Symptoms, Alf-One Study</i> ; Badanie dotyczące farmakoterapii w BPH
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OAB	ang. <i>Overactive Bladder</i> ; Nadreaktywność wypieraczowa
OABSS	ang. <i>Overactive Bladder Symptom Score</i> ; Kwestionariusz do ilościowego określenia dolegliwości ze strony nadreaktywnego pęcherza moczowego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PSA	ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i> ; Swoisty antygen sterczowy
PV	ang. <i>Prostate Volume</i> ; Objętość gruczołu krokowego
PVR	ang. <i>Postvoid Residual</i> ; Objętość zalegającego moczu po mikcji
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
TAUS	ang. <i>Transabdominal Ultrasound</i> ; Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TRUS	ang. <i>Transrectal Ultrasound</i> ; Badanie ultrasonograficzne przy pomocy głowicy transrektalnej
TURP	ang. <i>Transurethral Resection of the Prostate</i> ; Przecewkowa elektroresekcja gruczołu krokowego
TTO	ang. <i>Time trade-off</i> ; Metoda handlowania czasem
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Definicje niektórych określeń użytych w analizie problemu decyzyjnego na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku oraz Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 roku.



**DEFINICJE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU ORAZ USTAWY O REFUNDACJI LEKÓW, ŚRODKÓW SPOŻYWCZYCH SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO ORAZ WYROBÓW MEDYCZNYCH Z DNIA 12 MAJA 2011 ROKU Z PÓŹN. ZM.**

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku 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.

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do dutasterynu (produkt leczniczy Adadut®, 0,5 mg, kapsułki miękkie) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*; BPH), a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Produkt stosowany jest w monoterapii lub razem z tamsulozyną (0,4 mg) [5].

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Adadut® w ramach listy A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

### SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego;

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie dutasterynu (produkt leczniczy Adadut®) w dawce 0,5 mg, kapsułki miękkie, w monoterapii lub razem z tamsulozyną (0,4 mg),

**(C) komparator** (interwencja alternatywna stosowana w analizowanym wskazaniu), który stanowi finasteryd,

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej: AUR (ang. *Acute Urinary Retention*; ostre zatrzymanie moczu), ocena stopnia nasilenia objawów LUTS (ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*; objawy ze strony dolnych dróg moczowych) w skali IPSS (ang. *International Prostate Score System*; międzynarodowy kwestionariusz oceny nasilenia objawów BPH; indeks objawów Amerykańskiego Stowarzyszenia

Urologicznego) oraz AUA-SI (*American Urological Association Symptom Index*) oraz jakości życia w skali IPSS; ryzyko konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), objętość gruczołu krokowego (PV), objętość zalegającego moczu po mikcji (PVR), poziom PSA (ang. *Prostate-Specific Antigen*; swoisty antygen sterczowy), poziom dihydrotestosteronu (DHT) / testosteronu; dodatkowymi, poszukiwanymi punktami końcowymi będą punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych, ryzyko wycofania z badania/zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych

### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH), jedna z najczęstszych chorób pojawiających się z wiekiem u mężczyzn, może wiązać się z dokuczliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), które pogarszają jakość życia wskutek zaburzenia zarówno normalnej dziennej aktywności, jak i snu [6]. Głównymi dolegliwościami zgłaszanymi przez chorych na BPH są zazwyczaj dokuczliwe LUTS w postaci częstego oddawania moczu, nagłego parcia na mocz i oddawania moczu w nocy, słabego i przerywanego strumienia moczu oraz uczucia niepełnego opróżnienia pęcherza moczowego [6]. W przebiegu BPH mogą wystąpić powikłania, np. w postaci całkowitego zatrzymania moczu (AUR), które wymaga leczenia chirurgicznego, a także: zaleganie moczu po mikcji, zakażenia, krwiomocz, kamienie moczowe, niewydolność nerek, a w niektórych przypadkach nawet zgon [7], [8].

Przyczyny rozrostu gruczołu krokowego pozostają do końca niewyjaśnione. Dobrze udokumentowana jest współzależność od wieku chorego, a także udział testosteronu w powstawaniu BPH [10]. 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 oraz proces starzenia [9].

Badanie ogólne moczu i krwi są testami podstawowymi w diagnostyce łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Badanie fizykalne w przypadku podejrzenia BPH obejmuje badanie jamy brzusznej i zewnętrznych narządów płciowych oraz badanie *per rectum* [8], [9].

Objawy LUTS oraz stopień ich nasilenia oceniane są w punktowanych systemach przy użyciu kwestionariuszy. Najczęściej stosowany jest IPSS, pozwalający też na ocenę jakości życia [8], [10].

BPH jest chorobą progresywną, obarczoną wzrastającym odsetkiem powikłań w miarę jej trwania. Za progresję BPH uważa się przede wszystkim ostre zatrzymanie moczu, konieczność leczenia chirurgicznego i nasilenie się dokuczliwości LUTS, ale także pojawienie się lub nasilenie niewydolności nerek oraz wystąpienie epizodów zakażenia układu moczowego i kamicy pęcherza moczowego. Progresja jest silnie związana z wiekiem, wyjściową objętością gruczołu krokowego, stężeniem PSA, stopniem nasilenia LUTS oraz wielkością przepływu cewkowego [12]. Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest powszechnym schorzeniem u mężczyzn i pomimo że bezpośrednio nie zagraża życiu, może znacznie wpływać na jakość życia chorego. Choroba progresywnie obniża samoocenę pacjenta, natomiast LUTS wpływają negatywnie na seksualność [18].

BPH występuje u ponad 40% mężczyzn powyżej 50. roku życia oraz u ponad 70% mężczyzn powyżej 60. roku życia. Odsetek mężczyzn po 70. roku życia z histopatologicznymi cechami BPH wynosi około 80%. Rozpowszechnienie BPH na świecie wynosi od 13% do 43%, w zależności od metody oceny BPH, kraju i wieku osób badanych [7], [15]. 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 [9]. Na podstawie wyników badania epidemiologicznego przeprowadzonego w Polsce ustalono, że jakiegokolwiek objawy LUTS na tle BPH zgłosiło 91% badanej populacji, natomiast objawy umiarkowane lub duże wystąpiły u 83% badanych. Leczenie farmakologiczne zastosowano u 87% pacjentów [66]. Uwzględniając powyższe odsetki oraz dane Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2016 dotyczące liczby

mężczyzn powyżej 40. roku życia oraz przyjmując założenie, że u 50% z nich dojdzie do rozwoju w przyszłości histologicznego BPH, można oszacować, że około 2,8 mln mężczyzn po 40. roku życia będzie wymagało w przyszłości leczenia farmakologicznego z powodu LUTS na tle BPH [14], [66].

Produkt leczniczy Adadut® (dutasteryd) jest inhibitorem 5-alfa reduktazy testosteronu. Zmniejsza stężenie dihydrotestosteronu (DHT) w surowicy poprzez hamowanie obu typów izoenzymów 5-alfa reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT) [5]. DHT jest androgenem, który przede wszystkim odpowiada za powiększenie gruczołu krokowego i rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [7]. Dutasteryd redukuje stężenie DHT o około 94-97%. Jego działanie wpływa także na zmniejszenie objętości gruczołu krokowego o około 23% po 12 miesiącach stosowania, a po 4 latach o 28% [32]

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych w ostatnich latach, dotyczących leczenia pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego ustalono, że około 80% pacjentów kwalifikuje się do leczenia farmakologicznego [7]. Skuteczność leczenia farmakologicznego jest mniejsza niż chirurgicznego, ale może być ono wystarczające do łagodzenia objawów choroby. Spośród dostępnych farmakoterapii nie wyróżniono standardowego schematu leczenia. Najczęściej zalecanymi lekami są blokery receptorów alfa 1 (alfa-blokery) i inhibitory 5-alfa-reduktazy. Objętość gruczołu krokowego i poziom swoistego antygenu sterczowego (PSA) powinny być głównymi czynnikami uwzględnianymi przy wyborze leczenia. Jeżeli gruczoł krokowy nie jest powiększony w badaniu palpacyjnym i ultrasonograficznym (< 30 ml) i PSA wynosi < 1,5 µg/l, rekomendowany jest alfa 1-bloker (tamsulozyna, alfuzosyna, doksyzosyna). W przypadku powiększonego gruczołu krokowego i poziomu PSA wyższego niż 1,5 µg/l, zalecane jest zastosowanie inhibitora 5-alfa-reduktazy (finasteryd, dutasteryd). Terapia skojarzona alfa-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy zalecana jest u pacjentów z uciążliwym umiarkowanym do ciężkiego LUTS i gruczołem krokowym powiększonym do 30 g lub PSA powyżej 1,4 µg/ml. Leczenie chirurgiczne stosowane jest u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS i/lub wysokim stopniem dokuczliwych objawów. Wskazaniami do leczenia



Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego



chirurgicznego są: nieskuteczna farmakoterapia lub powikłania BPH: ostre zatrzymanie moczu, krwimocz, nawracające infekcje dróg moczowych, kamica pęcherza moczowego, niewydolność nerek.

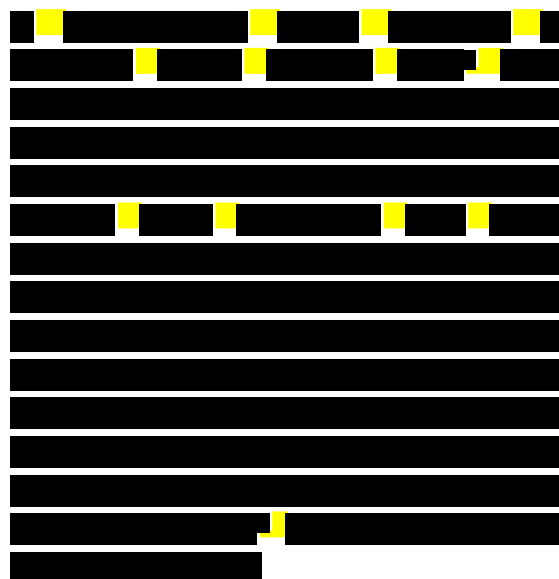
Na podstawie analizy zaleceń polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowanych wskazań, populacji docelowej oraz finansowania produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz leków refundowanych) uznano, że odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji – dutasterytu, są inne inhibitory 5-alfa-reduktazy. Jedynym inhibitorem 5-alfa-reduktazy refundowanym w Polsce jest finasteryd, w związku z powyższym przyjęto, że będzie on jedynym komparatorem dla dutasterytu w analizowanym wskazaniu.

Do chwili obecnej (październik 2017 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych** dutasterytu stosowanego w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [3].

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje dla finansowania dutasterytu w monoterapii w analizowanym wskazaniu, wydane przez kanadyjską agencję CADTH oraz szkocką SMC. Odnaleziono również jedną pozytywną rekomendację dla finansowania dutasterytu w terapii skojarzonej z alfa-blokerem u pacjentów z analizowanej populacji, wydaną przez australijską agencję PBAC. Agencja ta wydała również negatywną rekomendację dla dutasterytu w monoterapii z uwagi na niepewne korzyści kliniczne i wysoce niepewną kosztową efektywność. Pozostałe organizacje nie opiniowały refundacji dutasterytu.

<b>WNIOSKI REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH PROBLEMU DECYZYJNEGO</b>	<b>DOTYCZĄCE</b>	<b>ASPEKTÓW ANALIZY</b>
---	------------------	-----------------------------

Obecnie produkt leczniczy Adadut® nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [4] w związku z czym płatnik publiczny obecnie (październik 2017 rok) nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.



Na podstawie danych uzyskanych od Zamawiającego, cena zbytu netto jednego opakowania produktu leczniczego Adadut® (0,5 mg dutasterytu) [redacted]



[redacted] Przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych koszt 1 opakowania Adadut® z perspektywy płatnika publicznego ustalono na poziomie [redacted]



## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do dutasteryd (produkt leczniczy Adadut®, 0,5 mg, kapsułki miękkie) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*; BPH), a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Produkt podawany jest w monoterapii lub razem z tamsulozyną (0,4 mg) [5].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd, kapsułki miękkie 0,5 mg) w ramach listy A1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.*

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adadut®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Adadut®, dutasteryd, kapsułki miękkie 0,5 mg) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących dutasterydu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd, kapsułki miękkie 0,5 mg) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, oceniana technologia lekowa (produkt leczniczy Adadut®, dutasteryd, kapsułki miękkie 0,5 mg) jest wskazana do stosowania [5]:

- w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH),
- w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Produkt podawany jest w monoterapii lub razem z tamsulozyną (0,4 mg) [5].

Populacja docelowa (populacja pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będzie zgodna z populacją, u której lek jest wskazany (populacja wnioskowana zgodna z zarejestrowaną).

### 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH), jedna z najczęstszych chorób pojawiających się z wiekiem u mężczyzn, może się wiązać z dokuczliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*; LUTS), które pogarszają jakość życia wskutek zaburzenia zarówno normalnej dziennej aktywności, jak i snu [6]. Istota choroby polega na powiększeniu liczby komórek elementów budowy narządu, tj. zrębu i gruczołów strefy przejściowej. Rozrost gruczołu krokowego powoduje stopniowy wzrost jego objętości i klinicznie narastające objawy i/lub przeszkodę podpęcherzową dla odpływu moczu [8]. Głównymi dolegliwościami zgłaszanymi 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 niepełnego opróżnienia pęcherza moczowego [6]. W przebiegu BPH mogą wystąpić powikłania, np. w postaci całkowitego zatrzymania moczu (ang. *Acute Urinary Retention*; AUR), które wymaga leczenia chirurgicznego [8]. Łagodny przerost gruczołu krokowego jest chorobą progresywną, obarczoną wzrastającym odsetkiem powikłań, do których należą: zaleganie moczu po mikcji, zakażenia, krwimocz, kamienie moczowe, niewydolność nerek, a w niektórych przypadkach nawet zgon. Wyniki dużych badań epidemiologicznych, randomizowanych badań klinicznych oraz badań *in vitro*, wskazują

również na związek pomiędzy łagodnym rozrostem gruczołu krokowego a częstością występowania raka gruczołu krokowego i śmiertelnością z nim związaną [7].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) klasyfikuje rozrost gruczołu krokowego pod kodem ICD-10 N40 [13]. Powyższy kod uwzględnia następujące choroby: gruczolakowłókniakowaty przerost gruczołu krokowego, gruczolak (łagodny) gruczołu krokowego, powiększenie (łagodne) gruczołu krokowego, włókniakogruczolak gruczołu krokowego, włókniak gruczołu krokowego, przerost (łagodny) gruczołu krokowego, mięśniak gruczołu krokowego, przerost płata środkowego gruczołu krokowego, przeszkoda spowodowana powiększeniem gruczołu krokowego. Kod nie obejmuje łagodnych nowotworów gruczołu krokowego, z wyjątkiem gruczolaka, włóknaka i mięśniaka (D29.1).

## 2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

Przyczyny rozrostu gruczołu krokowego pozostają do końca niewyjaśnione. Istotne miejsce zajmuje teoria przebudzenia mechanizmów embrionalnych, traktująca rozrost gruczołu krokowego jako zaburzenie homeostazy układu łącznotkankowo-nabłonkowego. Do innych teorii tłumaczących etiologię i patogenezę BPH należą [11]:

- hormonalna (oddziaływanie na gruczoł krokowy androgenów i estrogenów),
- czynników wzrostowych,
- komórek pnia macierzystego (przewaga proliferacji nad apoptozą).

Dobrze udokumentowana jest współzależność od wieku chorego, a także udział testosteronu w powstawaniu BPH. Produkcja testosteronu w jądrach regulowana jest przez oś podwzgórzowo-przysadkową. W komórkach gruczołu krokowego pod wpływem 5- $\alpha$ -reduktazy testosteron ulega przemianie do bardziej aktywnej formy - dihydrotestosteronu (DHT). DHT wiążąc się z receptorami położonymi na jądrach komórkowych, powoduje produkcję mRNA i białek, dzięki czemu następuje wzrost komórek gruczołu krokowego i ich proliferacja. Wraz z wiekiem obniża się ilość produkowanego testosteronu, przewaga estrogenów powoduje zagęszczenie receptorów jądrowych dla DHT [10].

Gruczoł krokowy jest narządem hormonozależnym i podlega wpływowi hormonów płciowych. Rozrost zrębu oddziałuje również na komórki gruczołowe, pobudzając je do rozrostu. Istnieją przesłanki sugerujące, że do BPH dochodzi w wyniku działania czynników wzrostowych na zrąb gruczołu krokowego i część gruczołową jego strefy przejściowej. Inna teoria stanowi, że rozrost gruczołu krokowego powstaje w wyniku zaburzenia równowagi ilościowej pomiędzy liczbą komórek obumierających a liczbą komórek nowopowstających. 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) [9].

Objętość gruczołu krokowego, którego powiększanie się obserwowane jest zazwyczaj około piątej dekady życia, jest ściśle związana ze starzeniem się mężczyzn. Istnieją liczne badania wykazujące, że szybkość przyrastania objętości gruczołu krokowego nie jest stała, rośnie wraz z wiekiem i zależy także od wyjściowej objętości gruczołu krokowego oraz wyjściowego stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. *Prostate-Specific Antygen*; PSA). Można stwierdzić, że wielkość gruczołu krokowego przyrasta przeciętnie około 2% rocznie i że wzrost ten zależny jest od wieku chorego, wyjściowej wielkości gruczołu krokowego oraz wyjściowego stężenia PSA [12].

Brak jest potwierdzonych danych dotyczących profilaktyki w BPH. Z danych epidemiologicznych wynika, że o wielkości gruczolaka decydują predyspozycje genetyczne, można jednak spowalniać jego wzrost poprzez redukcję wartości kalorycznej pokarmów, obniżanie zawartości tłuszczów w diecie i wzbogacanie jej produktami sojowymi. Cukrzyca sprzyja rozwojowi BPH, głównie z powodu wcześniejszego występowania objawów czynnościowych (LUTS), będących następstwem neuropatii w zakresie receptorów czuciowych pęcherza i cewki [16].

## **2.3. ROZPOZNANIE I PRZEBIEG ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO**

### **2.3.1. ROZPOZNANIE CHOROBY**

Badanie ogólne moczu i krwi są testami podstawowymi w diagnostyce łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Badanie ogólne moczu wykonuje się w celu wykrycia zakażenia układu moczowego. We krwi, poza parametrami biochemicznymi, określane jest stężenie PSA, który jest uważany za marker objętości gruczołu krokowego. Prawidłowe stężenie PSA waha się od 0 do 4,0 ng/ml i zwiększa się wraz z wiekiem oraz objętością gruczołu krokowego. Interpretacja wyników stężenia PSA jest istotna ze względu na konieczność wykluczenia raka gruczołu krokowego oraz stanowi ważny czynnik prognostyczny. Niskie wartości PSA wyrażają niewielkie prawdopodobieństwo całkowitego zatrzymania moczu oraz konieczności leczenia operacyjnego [8], [10]. Badanie fizykalne w przypadku podejrzenia BPH obejmuje badanie jamy brzusznej i zewnętrznych narządów płciowych oraz badanie *per rectum* [9].

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej metodą TAUS (ang. *Transabdominal Ultrasound*) wykonuje się u chorych na BPH rutynowo. Pozwala ono na określenie stanu nerek i górnych dróg moczowych, oraz pęcherza moczowego i objętości zalegającego w nim moczu po mikcji, a także umożliwia

poznanie przybliżonej objętości gruczołu krokowego i stwierdzenie, czy powiększony gruczoł krokowy wpukła się do pęcherza. U chorych, u których istnieje potrzeba dokładnego określenia objętości gruczołu krokowego i jego konfiguracji, wykonuje się badanie ultrasonograficzne przy pomocy głowicy transrektalnej (metoda TRUS, ang. *Transrectal Ultrasound*). Rozrost gruczołu krokowego stwierdza się, gdy objętość gruczołu krokowego przekroczy 25 ml. Rutynowe wykonywanie urografii nie jest konieczne, powinno dotyczyć pacjentów, u których podejrzewa się zmiany w układzie moczowym stwierdzone na podstawie wcześniejszych badań [9], [10].

Zasadniczą metodą oceny stopnia nasilenia przeszkody podpęcherzowej (ang. *Benign Prostatic Obstruction*; BPO) jest pomiar tempa przepływu moczu przez cewkę w czasie naturalnej mikcji (uroflowmetria). Wynik badania jest miarodajny, jeśli objętość mikcji nie jest mniejsza od 150 ml. Uroflowmetria umożliwia określenie szeregu mierników obiektywnych mikcji, tj.:

- maksymalny przepływ cewkowy ( $Q_{max}$ ) – najważniejszy miernik obiektywny mikcji; w warunkach prawidłowych u mężczyzn przewyższa on 15 ml/s,
- przepływ ( $Q$ ) – objętość płynu wydalana przez cewkę w czasie w ml/s,
- objętość mikcji ( $V_{void}$ ) – ilość płynu wydalona przez cewkę w ml,
- czas mikcji – łączny czas oddawania moczu,
- czas przepływu – czas mierzalnego oddawania moczu,
- średnie tempo przepływu ( $Q_{avg}$ ) – stosunek objętości mikcji do czasu przepływu w ml/s,
- czas do maksymalnego przepływu – upływ czasu od początku mikcji do  $Q_{max}$  [9], [56].

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę: guz pęcherza moczowego, kamice, pęcherz neurogeny, zwłóknienie szyi pęcherza moczowego, zwężenie cewki moczowej, choroby zapalne (zapalenie gruczołu krokowego, infekcję dróg moczowych) a przede wszystkim rak gruczołu krokowego [10].

### 2.3.2. OBJAWY CHOROBY

Pełny kliniczny obraz BPH opisywany jest jako niezależny zbiór zjawisk anatomicznych, czynnościowych i klinicznych. Obejmuje on [9], [16]:

1. powiększenie gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Enlargement*; BPE),
2. przeszkodę w odpływie moczu ( $O$  – *obstruction*) z następstwami wymienionymi w punkcie 7.,
3. objawy czynnościowe (tzw. podrażnieniowe) ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), w tym najczęściej występującą nadreaktywność pęcherza moczowego (OAB – *Overactive Bladder*), której skutkiem jest nietrzymanie moczu, czyli stan, w którym niezależny od woli wyciek moczu jest źródłem istotnych dla chorego problemów higienicznych i socjalnych,
4. zaburzenia seksualne (ED – *Erectile Dysfunction*): osłabienie libido, erekcji i zaburzenia ejakulacji,

5. zaburzenia wynikające z niestabilności pęcherza (BD – *Bladder Destability*), np. przerost masy mięśniowej w wyniku przeszkody podpęcherzowej,
6. objawy psychologiczne, emocjonalne związane ogólnie ze starzeniem się,
7. wtórne następstwa przeszkody podpęcherzowej (BPO): zakażenia, zapalenie pęcherza, zapalenie gruczołu krokowego, zapalenie najądrza i dróg nasiennych, kamica pęcherza, uchyłki pęcherza, zastój w górnym piętrze układu moczowego, niewydolność nerek.

Objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) wynikające z BPH są związane z fazą napełniania i fazą opróżniania pęcherza moczowego. Zatrzymanie moczu (AUR) może wystąpić w każdym stopniu zaawansowania choroby. Jest to brak możliwości całkowitego opróżnienia pęcherza moczowego, któremu towarzyszy ból. Może ono mieć charakter nagły lub może być poprzedzone nasileniem dolegliwości LUTS. Zatrzymanie moczu zdarza się we wczesnym okresie BPH po przetrzymaniu moczu w pęcherzu lub z powodu obrzęku będącego wynikiem przekrwienia, np. po spożyciu ostrych przypraw, alkoholi (szczególnie wysokoprocentowych). Zdarza się też w wyniku zastój żylny w miednicy mniejszej, jak również w zapaleniu gruczołu krokowego [8].

LUTS dotyczące fazy gromadzenia moczu to objawy „podrażnieniowe” (częstomocz, konieczność oddawania moczu w czasie snu, zwykle w nocy, nagłe parcia na mocz, niemożność powstrzymania mikcji, określane też nietrzymaniem moczu z parcia) oraz dotyczące fazy wydalania moczu z pęcherza moczowego – objawy przeszkodowe (trudności z rozpoczęciem mikcji, spadek siły strumienia moczu, przerywany strumień moczu, wydłużenie czasu oddawania moczu, pod koniec mikcji kropkowanie moczu, uczucie zalegania moczu w pęcherzu) [8].

Uciążliwość LUTS i ich wpływ na pogorszenie jakości życia są u różnych mężczyzn odmienne. U niektórych chorych dominuje powiększenie gruczołu krokowego ze znikomymi objawami przeszkody podpęcherzowej i niewielkimi dolegliwościami. U innych zaś gruczoł krokowy jest nieznacznie powiększony, jednak dolegliwości są duże, a przeszkoda podpęcherzowa niewielka. U jeszcze innych chorych występuje istotne utrudnienie odpływu moczu z pęcherza, a gruczoł krokowy jest mały i dolegliwości znikome [9].

LUTS możemy podzielić na dwie grupy – objawy podrażnienia i objawy świadczące o przeszkodzie podpęcherzowej (por. tabela poniżej). Przeszkoda podpęcherzowa utrzymująca się długo prowadzi do rozstrzeni pęcherza. Jej przejawem jest stałe, bezwiedne wyciekanie moczu z pęcherza przez cewkę [9].

Tabela 1. Najczęściej występujące objawy i dolegliwości towarzyszące BPH [9].

Objawy fazy gromadzenia moczu w pęcherzu („podrażnienia” pęcherza)	Objawy fazy wydalania moczu z pęcherza (przeszkody podpęcherzowej)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstomocz</li> <li>• Oddawanie moczu w nocy</li> <li>• Gwałtowne parcie na mocz</li> <li>• Brak możliwości powstrzymania mikcji</li> <li>• Ból w czasie mikcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyczekiwanie na mikcję</li> <li>• Zwężenie strumienia moczu</li> <li>• Wydłużenie czasu mikcji</li> <li>• Przerwany strumień moczu</li> <li>• Wykapywanie moczu z cewki po mikcji</li> <li>• Uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza</li> </ul>

Krwimocz w przebiegu BPH zdarza się stosunkowo rzadko. Jego wystąpienie zawsze wymaga przeprowadzenia badań, mających na celu wykrycie lub wyłączenie nowotworu narządów układu moczowego [9].

### 2.3.3. NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY I ROKOWANIA

Objętość gruczołu krokowego, którego powiększanie się zaczyna być obserwowane zazwyczaj około piątej dekady życia, jest ściśle związana ze starzeniem się mężczyzn. Wielkość gruczołu krokowego przyrasta przeciętnie około 2% rocznie i wzrost ten zależny jest od wieku chorego, wyjściowej wielkości gruczołu krokowego oraz wyjściowego stężenia PSA. LUTS są także ściśle związane z procesem starzenia. Dla 46-letniego mężczyzny bez LUTS, ryzyko iż wystąpią u niego dokuczliwe objawy ze strony dolnych dróg moczowych jeżeli przeżyje kolejne 30 lat wynosi 45% [12].

BPH jest chorobą progresywną, obarczoną wzrastającym odsetkiem powikłań w miarę upływu jej trwania. Za progresję BPH uważa się przede wszystkim ostre zatrzymanie moczu, konieczność leczenia chirurgicznego i nasilenie się dokuczliwości LUTS, ale także pojawienie się lub nasilenie niewydolności nerek oraz wystąpienie epizodów zakażenia układu moczowego i kamicy pęcherza moczowego. Progresja jest silnie związana z wiekiem, wyjściową objętością gruczołu krokowego, stężeniem PSA, stopniem nasilenia LUTS oraz wielkością przepływu cewkowego [12]. Wśród czynników ryzyka progresji BPH wyróżnia się [7]:

- $\geq 4$  pkt IPSS, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, niewydolność nerek, nawracające infekcje,
- $Q_{max} < 10,6$  ml/s,
- wiek  $\geq 62$  lat,
- objętość gruczołu krokowego (ang. *Prostate Volume; PV*)  $\geq 31$  ml,
- PSA  $\geq 1,6$  ng/ml,
- objętość zalegającego moczu po mikcji (ang. *Postvoid Residual; PVR*)  $\geq 39$  ml.

Klinicznie BPH można podzielić na trzy okresy [10], [16]:

- 1) 0 okres – bezobjawowy (obecny rozrost anatomiczny i histologiczny),
- 2) I okres – podrażnienia, w którym dominuje częstomocz, szczególnie nocny oraz parcie naglące (przewaga objawów LUTS),



- 3) II okres – kompensacji, w którym nasilają się objawy przeszkody podpęcherzowej oraz
- 4) III okres – dekompensacji, w którym dochodzi do następstw przeszkody podpęcherzowej: zalegania moczu po mikcji, kamicy, uchyłku pęcherza moczowego, przewlekłej niewydolności nerek.

W miarę upływu czasu, pojawiają się liczne dolegliwości oraz niekorzystne następstwa BPH, mające również negatywny wpływ na jakość życia chorych. Nieleczony BPH jest przyczyną: przerostu i osłabienia mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, zalegania moczu po mikcji, infekcji dróg moczowych, krwiomoczu, kamieni moczowych, uchyłków pęcherza moczowego, dysfunkcji czynnościowej i anatomicznej pęcherza i moczowodów, wodonercza, wzrostu stężenia PSA w surowicy, niewydolności nerek, a nawet śmierci [8]. Przerost warstwy mięśniowej pęcherza moczowego może być przyczyną uciśnięcia śródściennych odcinków moczowodów. Odpływ moczu z górnych dróg moczowych staje się utrudniony i dochodzi do poszerzenia moczowodów oraz układów kielichowo-miedniczkowych nerek, a także ścieńczenia mięszu nerkowego. Zastój moczu w pęcherzu i górnych drogach moczowych sprzyja zakażeniu układu moczowego oraz powstaniu kamicy pęcherza moczowego. Oba te czynniki mogą być powodem kamicy nerkowej, a w końcowej fazie nawet niewydolności nerek. Rozwój niekorzystnych następstw BPH jest powolny. Czasem choroba przebiega bez wyraźnych dolegliwości i jest rozpoznawana dopiero wówczas, gdy zmiany w układzie moczowym są znacznie zaawansowane [53].

Progresja BPH u większości mężczyzn polega na zwiększeniu nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych. W ramieniu placebo badania MTOPS (ang. *Medical Therapy of Prostatic Symptoms, Alf-One Study*) w ciągu 4,5 roku progresję stwierdzono u 17% pacjentów. U 80% z nich progresja polegała na nasileniu się dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, a tylko u 15% doszło do ostrego zatrzymania moczu (AUR) [57]. Wyniki przeprowadzonego w Polsce badania epidemiologicznego (MOTO-BIP) wskazują, że ostre zatrzymanie moczu odnotowano u 21% pacjentów z badanej populacji, przy czym częstość występowania AUR rosła wraz z wiekiem pacjenta (od 0,33% u mężczyzn w wieku poniżej 40 r.ż. do 63% wśród mężczyzn po 70 r.ż.) [66]. Wyniki innego badania wskazują, że u chorych z łagodnymi objawami (LUTS poniżej 7 punktów IPSS [AUA-SI]) do ostrego zatrzymania moczu dochodzi odpowiednio u 2,6/1000 chorych i 9,3/1000 chorych w grupach wiekowych 40-49 i 70-79 lat, natomiast u chorych ze średnio i znacznie nasilonymi objawami (LUTS powyżej 7 punktów IPSS [AUA-SI]) do ostrego zatrzymania moczu doszło odpowiednio u 3,0/1000 chorych i 34,7/1000 chorych w grupach wiekowych 40-49 i 70-79 lat [12]. AUR charakteryzuje się nagłą, bolesną niezdolnością do opróżnienia pęcherza. Do objawów całkowitego zatrzymania moczu należą: ból w podbrzuszu, parcie na mocz z jednoczesną niemożnością mikcji lub oddawaniem niewielkich ilości moczu, wyczuwalny w badaniu fizykalnym przepełniony pęcherz moczowy, dający głuchy odgłos opukowy. AUR wymaga natychmiastowego założenia cewnika, który

po kilku dniach można na próbę usunąć. Ryzyko AUR wzrasta wraz z wiekiem; według dużego badania retrospektywnego częstość zatrzymań moczu na 1000 osobolat wynosi: 0,2 wśród mężczyzn w wieku 45-49 lat, 3,1 w wieku 65-69 lat i 11 wśród mężczyzn po 80. roku życia. AUR wywołuje ból oceniany w skali punktowej jako mniejszy niż kolka nerkowa. Wykazano również, że wpływ AUR na stan emocjonalny, poczucie zdrowia i stan psychiczny jest porównywalny z przebiegiem efektywnego zabiegu z powodu BPH [12], [57], [58].

Szacuje się, iż około 30% chorych poddanych leczeniu farmakologicznemu BPH i LUTS nie osiągnie zadowalającej poprawy i będzie skierowanych do leczenia zabiegowego [12]. Do leczenia zabiegowego BPH, którego celem jest poprawa w zakresie objawów klinicznych choroby, bezwzględnie kieruje się pacjentów w IV stopniu zaawansowania BPH, a względnie w III stopniu przy potwierdzonej objawowej przeszkodzie podpęcherzowej spowodowanej rozrostem gruczołu krokowego. Bezwzględne wskazanie do leczenia zabiegowego BPH najczęściej stanowi: całkowite zatrzymanie moczu (czyli konieczność stałego cewnikowania), współistniejąca z rozrostem gruczołu krokowego kamica pęcherza moczowego, uchyłki pęcherza, stałe zaleganie moczu powyżej 100 ml skutkujące nawrotowymi infekcjami układu moczowo-płciowego, wodonercze, wtórna do przeszkody podpęcherzowej hipofunkcja nerek łącznie z ich niewydolnością [16]. Interwencja chirurgiczna to najskuteczniejszy i szybki sposób postępowania w przypadku umiarkowanych lub nasilonych objawów LUTS czy powikłanego BPH. Postępowanie chirurgiczne jako najbardziej inwazyjna opcja terapeutyczna niesie też największe zagrożenia [22]. Złoty standard leczenia chirurgicznego, tj. przezcewkowa elektroresekcja gruczołu krokowego (ang. *Transurethral Resection of the Prostate*; TURP) wiąże się z 10% ryzykiem następujących powikłań: krwawienie, zespół poresekcyjny (spowodowany przedostawaniem się znacznych ilości płynu irygacyjnego do naczyń krwionośnych, czego skutkiem mogą być: hiperwoleミア, hiponatremia, nudności, wymioty, bóle głowy, niepokój, drażliwość, nadciśnienie tętnicze, drgawki, obrzęk płuc, niewydolność nerek), zwężenie cewki moczowej, zwężenie szyi pęcherza moczowego, zaburzenia funkcji seksualnych. Co więcej, 10-15% chorych wymaga kolejnej operacji w ciągu następnych 10 lat, śmiertelność zaś wynosi 0,2-2,5% [59].

Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż dowody uzyskane na podstawie dużych badań epidemiologicznych, randomizowanych badań klinicznych oraz badań *in vitro* wskazują na istnienie związku pomiędzy BPH a częstością występowania raka gruczołu krokowego i śmiertelnością z nim związaną [7].

#### *Jakość życia*

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest powszechnym schorzeniem u mężczyzn i pomimo że bezpośrednio nie zagraża życiu, może znacznie wpływać na jakość życia chorego i doprowadzić do uciążliwych i niekiedy groźnych dla życia powikłań. Choroba progresywnie obniża samoocenę pacjenta, natomiast LUTS wpływają negatywnie na seksualność. Wykazano, że wpływ BPH na jakość życia jest

porównywalny z innymi chorobami takimi jak padaczka wymagająca operacji i astma, ale większy w niektórych obszarach niż w przypadku obstrukcyjnej choroby płuc. BPH wpływa również na partnerów pacjentów poprzez powodowanie: zaburzeń snu, utrudnień w życiu społecznym, obciążenia psychologicznego, nieodpowiedniego życia seksualnego, strachu przed operacją lub rakiem gruczołu krokowego [18].

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, podczas wyboru odpowiedniego sposobu leczenia objawów BPH (LUTS), należy w pierwszej kolejności brać pod uwagę jakość życia pacjenta, aby ocenić wpływ objawów na aktywność społeczną oraz samopoczucie psychiczne. Niewłaściwe leczenie LUTS może spowodować progresję choroby oraz doprowadzić do różnych komplikacji. W związku z powyższym, zadowolenie pacjenta z leczenia oraz ocena jakości życia wydają się być istotnymi kryteriami zapewniającymi optymalne wyniki leczenia [50].

Badanie przekrojowe przeprowadzone w krajach europejskich (Francja, Hiszpania, Portugalia i Niemcy), w którym udział wzięło 480 mężczyzn w wieku od 50. roku życia z LUTS, wykazało wpływ objawów choroby na jakość życia. Ogólna średnia wartość IPSS (pytanie 8 dotyczące jakości życia) wyniosła 4,14, co wskazuje na umiarkowane do ciężkiego nasilenie objawów. Wpływ choroby na jakość życia był najmniejszy w Niemczech (3,52; umiarkowany wpływ) w porównaniu z pozostałymi krajami, gdzie wartości były zbliżone (4,27–4,55; umiarkowany do ciężkiego wpływ). Tylko 10% mężczyzn wskazało, że byliby szczęśliwi spędzając resztę życia w obecnym stanie zdrowia [20].

#### **2.3.4. OCENA NASILENIA OBJAWÓW BPH**

IPSS (ang. *International Prostate Score System*) / AUA-SI (ang. *American Urological Association Symptom Index*)

Najczęściej stosowanym kwestionariuszem służącym do oceny stopnia nasilenia LUTS wynikających z BPH jest IPSS, pozwalający również na ocenę jakości życia (ang. *Quality of Life; QoL*). Kwestionariusz IPSS powstał na podstawie punktowej skali objawów Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *American Urological Association Symptom Index; AUA-SI*) i został przyjęty przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne. Kwestionariusz może stanowić pomoc przy wyborze postępowania leczniczego (obserwacja, farmakoterapia, leczenie zabiegowe) oraz w prognozowaniu progresji choroby (ryzyka zatrzymania moczu). Słabszą stroną kwestionariusza jest możliwy brak pełnego zrozumienia pytań przez pacjentów oraz podkreślany przez wielu autorów możliwy brak korelacji z obiektywnymi badaniami, jak przepływ cewkowy czy też zaleganie moczu w pęcherzu po mikcji. Kwestionariusz IPSS zawiera siedem pytań dotyczących zarówno fazy opróżniania jak i napełniania pęcherza moczowego oraz jedno pytanie dotyczące jakości życia w aspekcie oddawania moczu, które

jest pytaniem kwalifikującym do zmiany taktyki postępowania leczniczego, np. do zastosowania leczenia zabiegowego (por. tabela poniżej).

**Tabela 2. Międzynarodowa skala punktowa objawów towarzyszących chorobom gruczołu krokowego (IPSS) / AUA-SI i ocena jakości życia [10].**

Pytanie	Odpowiedź
Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie nieopróżnienia pęcherza po zakończeniu oddawania moczu?	0 – ani razu 1 – mniej niż raz na pięć razy 2 – mniej niż połowa razy 3 – połowa razy 4 – więcej niż połowa razy 5 – prawie zawsze
Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan oddawać ponownie mocz w dwie godziny od ostatniego oddawania moczu?	
Jak często w ciągu ostatniego miesiąca zdarzyło się Panu w czasie jednego oddawania moczu kilka razy kończyć i zaczynać ponownie oddawać mocz?	
Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie trudności we wstrzymywaniu oddawania moczu?	
Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie słabego strumienia oddawanego moczu?	
Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan silnie przecić, aby oddać mocz?	
W ciągu ostatniego miesiąca, jak często musiał Pan oddawać mocz w czasie nocy?	0 – ani razu 1 – raz 2 – dwa razy 3 – trzy razy 4 – cztery razy 5 – pięć i więcej razy
Gdyby miał Pan resztę życia spędzić z takimi dolegliwościami jak w tej chwili, to jak określiłby Pan swoje samopoczucie?	0 – doskonale 1 – zadowolony 2 – raczej zadowolony 3 – w połowie zadowolony 4 – raczej niezadowolony 5 – nieszczęśliwy 6 – nie do zniesienia

Odpowiedzi na pytania punktowane są w skali od 0 do 5. Uzyskany wynik świadczy o nasileniu objawów – im większa suma punktów, tym dolegliwości są większe [7]-[10], [16]:

- ≤ 7 punktów – nieznaczne nasilenie objawów / objawy nie występują lub są znikome; możliwe podjęcie decyzji o obserwacji lub leczeniu lekami ziołowymi,
- 8 – 19 punktów – umiarkowane nasilenie objawów; wskazanie do konsultacji urologicznej lub wdrożenia leczenia farmakologicznego,
- 20 – 35 punktów – znaczne / ciężkie nasilenie objawów; konieczne rozważenie leczenia zabiegowego.

Przyjmuje się, że minimalna, klinicznie istotna różnica wynosi 3 punkty [55]. Zmiana pomiędzy wartością bazową i stwierdzoną w badaniu o dodatkowo 3 punkty to pogorszenie istotne klinicznie a obniżenie wyniku o 3 punkty świadczy o klinicznie istotnej poprawie w przypadku danego pacjenta.

Wartość indeksu IPSS QoL przekładana jest na nasilenie objawów choroby, zgodnie z algorytmem przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 3. Nasilenie dolegliwości u chorych na BPH, na podstawie indeksu IPSS QoL [7].

Liczba punktów	Nasilenie objawów
0 lub 1	Nieznaczne / nie występują lub są znikome
2 – 4	Umiarkowane
5 – 6	Znaczne / ciężkie

W badaniu [50] wykazano, że wszystkie 5 wymiarów EQ-5D (ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions*) – kwestionariusza służącego do oceny jakości życia, było istotnie różnych pomiędzy klasami ciężkości objawów LUTS wynikających z BPH ( $p < 0,001$ ). Średnia wartość użyteczności (kwestionariusz EQ-5D) wśród pacjentów spadła znacząco wraz ze wzrostem ciężkości LUTS (łagodne objawy: 0,9; umiarkowane: 0,81; ciężkie: 0,73;  $p < 0,001$ ). Wyniki przeprowadzonej wielowymiarowej analizy wykazały, że użyteczność (indeks EQ-5D) jest negatywnie skorelowana z każdą dodatkową jednostką IPSS (-0,009 [-0,012; -0,007]). Oznacza to, że im cięższe objawy LUTS wynikające z BPH, mierzone kwestionariuszem IPSS, tym gorsza jest jakość życia pacjenta. Biorąc jako referencję pacjentów z łagodnymi objawami, wykazano istotny negatywny wpływ na indeks użyteczności EQ-5D w przypadku pacjentów z umiarkowanymi (-0,096 [-0,127; -0,065]) lub ciężkimi objawami (-0,159 [-0,210; -0,107]). Powyższe dowodzi, że pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami mają niższą jakość życia w porównaniu z pacjentami, których objawy są łagodne. Również w przypadku pacjentów z przynajmniej jednym niezadowolającym objawem, indeks użyteczności EQ-5D istotnie się obniżył (-0,091 [-0,120; -0,063]) w porównaniu z innymi pacjentami, u których niezadowolające objawy nie wystąpiły.

W badaniu [51] dokonano wartościowania stanów zdrowia określonych za pomocą IPSS, metodą TTO (ang. *Time Trade-Off*). TTO przyjmuje wartości od 0 (zgon) do 1 (idealne zdrowie) i może być wykorzystany do obliczenia lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years; QALY*). W tym celu, za pomocą analizy czynników, rozdzielono 7 wartości objawów na dwa czynniki, które mogą być interpretowane jako objawy obstrukcyjne (niepełne opróżnienie pęcherza, przerywany, słaby strumień moczu i konieczność ponownego oddania moczu) oraz objawy drażniące (nagła potrzeba oraz częste oddawanie moczu w nocy). Również sześć kategorii odpowiedzi zostało połączone w 3 kategorie. Dla objawów obstrukcyjnych połączono wartości 0 i 1 tworząc kategorię „rzadko/nigdy”, wartości 2, 3 i 4 utworzyły kategorię „około połowę razy/czasami”, wartość 5 utworzyła kategorię „prawie zawsze”. Dla objawów drażniących, wartości 0 i 1 utworzyły kategorię „rzadko/nigdy”, wartości 2 i 3 utworzyły kategorię „około połowę razy/czasami”, wartości 4 i 5 utworzyły kategorię „prawie zawsze”. W wyniku powyższych przekształceń otrzymano 9 stanów IPSS.

Obliczono, że najgorszy stan zdrowia zgodnie z IPSS ma wartość 0,87 a najlepszy 0,97. Objawy drażniące wydały się być oceniane jako cięższe w porównaniu z objawami obstrukcyjnymi.

W badaniu [52] oceniono związek pomiędzy IPSS a wartościami użyteczności. W tym celu wykorzystano korelację Spearmana. Otrzymany współczynnik pozwolił na ocenę siły związku wartości użyteczności i IPSS. Wyższe wartości IPSS oznaczają cięższe objawy, podczas gdy niższe wartości użyteczności oznaczają obniżoną jakość życia. W związku z powyższym spodziewano się uzyskać negatywny współczynnik korelacji. W przypadku wartości TTO oraz IPSS otrzymano współczynnik korelacji -0,491 dla 1-rocznego ( $p = 0,01$ ) i -0,306 dla 10-letniego (nieistotny statystycznie) TTO. Średnie 1-roczne i 10-letnie wartości użyteczności TTO dla najgorszego stanu objawów BPH wyniosły odpowiednio 0,54 i 0,48.

#### OABSS (ang. *Overactive Bladder Symptom Score*)

Kwestionariusz OABSS służy do ilościowego określenia przez chorego dolegliwości ze strony nadreaktywnego pęcherza moczowego. W ramach kwestionariusza ocenia się 4 objawy tj.: częstomocz w ciągu dnia, częstomocz w ciągu nocy, parcie naglące, nietrzymanie moczu z parcia naglącego (por. tabela poniżej). Wynik całkowity stanowi sumę punktów uzyskanych w trakcie oceny 4 objawów nadreaktywnego pęcherza moczowego. Słabą stroną kwestionariusza OABSS jest to, że został opracowany i zwalidowany dla japońskich pacjentów. Autorzy kwestionariusza wskazują, że może to wpłynąć na jego użyteczność i wiarygodność w innych populacjach (m.in. europejskiej) [48].

Tabela 4. Kwestionariusz OABSS [55], [60].

Pytanie	Odpowiedź	Wartość punktowa
Ile razy zwykle oddajesz mocz od obudzenia się rano do zaśnięcia wieczornego?	≤ 7 8 – 14 ≥ 15	0 1 2
Ile razy zwykle budzisz się w nocy, aby oddać mocz (do obudzenia się rano)?	0 1 2 ≥ 3	0 1 2 3
Jak często masz nagłą potrzebę oddania moczu, którą ciężko powstrzymać?	Wcale Rzadziej niż raz w tygodniu Raz w tygodniu lub częściej	0 1 2
Jak często zdarza się nietrzymanie moczu z powodu nagłej potrzeby oddania moczu, którą ciężko powstrzymać?	Okolo raz dziennie 2-4 razy na dzień 5 razy dziennie lub częściej	3 4 5

Suma uzyskanych punktów świadczy pośrednio o nasileniu dolegliwości; wyższy wynik oznacza wysoką częstość występowania objawów choroby. Przyjmuje się, że minimalna klinicznie istotna różnica w wyniku kwestionariusza OABSS wynosi 3 punkty [55].

Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego



### BII (ang. BPH Impact Index)

Kwestionariusz BII został opracowany przez Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne (ang. *American Urological Association*; AUA) i służy do oceny wpływu objawów BPH na zdrowie pacjenta oraz jego funkcjonowanie. BII składa się z 4 pytań dotyczących problemów z oddawaniem moczu w ciągu ostatniego miesiąca, dotyczących: dyskomfortu fizycznego, niepokoju dotyczącego zdrowia, uciążliwości objawów, wpływu objawów na codzienne aktywności (por. tabela poniżej) [49].

Tabela 5. Kwestionariusz BII [49], [54].

Pytanie	Odpowiedź	Wartość punktowa
W ciągu ostatniego miesiąca, jak dużo fizycznego dyskomfortu spowodowały problemy z układem moczowym?	Wcale	0
W ciągu ostatniego miesiąca, jak bardzo martwiłeś się o swoje zdrowie z powodu problemów z układem moczowym?	Tylko trochę	1
	Sporo	2
	Dużo	3
W ciągu ostatniego miesiąca, jak kłopotliwe były problemy z układem moczowym (ogólnie)?	Wcale	0
W ciągu ostatniego miesiąca, ile czasu poświęciłeś problemom z układem moczowym zamiast wykonywać codzienne czynności?	Tylko trochę czasu	1
	Sporo czasu	2
	Większość czasu	3
	Cały czas	4

Wnioskowana populacja obejmuje chorych z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Stopień nasilenia objawów oceniany jest przede wszystkim na podstawie skali IPSS/AUA-SI. W związku z powyższym do populacji docelowej włączeni będą pacjenci, którzy uzyskali wynik powyżej 7 pkt w skali IPSS/AUA-SI.

## **2.4. EPIDEMIOLOGIA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA**

### **2.4.1. EPIDEMIOLOGIA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO W POLSCE I NA ŚWIECIE**

BPH występuje u ponad 40% mężczyzn powyżej 50. roku życia oraz u ponad 70% mężczyzn powyżej 60. roku życia. Odsetek mężczyzn po 70. roku życia z histopatologicznymi cechami BPH wynosi około 80%. Rozpowszechnienie BPH na świecie wynosi od 13% do 43%, w zależności od metody oceny BPH, kraju i wieku osób badanych [7], [15].

Częstotliwość występowania dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, charakterystycznych dla BPH, wzrasta z wiekiem i wynosi około 44% u mężczyzn w wieku powyżej 70. roku życia [7], [15]. Inne dane uzyskane w ramach badania przeprowadzonego w populacji ogólnej mężczyzn w wieku 40-79 lat mieszkających w amerykańskim hrabstwie Olmsted wskazują, że LUTS o co najmniej umiarkowanym nasileniu dotyczą 13% mężczyzn w wieku 40-49 lat oraz 28% mężczyzn w wieku

powyżej 70 lat [9]. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano natomiast, że rozpowszechnienie LUTS wśród 1500 mężczyzn biorących udział w badaniu, w wieku od 50. roku życia wyniosło 41% [19]. Inne dane dla Wielkiej Brytanii wskazują, że wśród mężczyzn od 40. roku życia rozpowszechnienie umiarkowanych do ciężkich LUTS wynosi 10-41% i wzrasta wraz z wiekiem [20]. W holenderskim badaniu wykazano, że roczna zapadalność na LUTS w przebiegu BPH wynosi 15 na 1000 mężczyzn (95% CI: 14,8-16,1). Zapadalność wzrasta liniowo z wiekiem od 3 przypadków rocznie na 1000 mężczyzn (95% CI: 2,4-3,6) w wieku 45-49 lat do maksymalnej wartości 38 przypadków rocznie na 1000 mężczyzn w wieku 75-79 lat (95% CI: 34,1-42,9). Po 80. roku życia zapadalność jest stała. W przypadku mężczyzny w wieku 46 lat bez objawów, ryzyko rozwoju LUTS wynikających z BPH wynosi 10,3% (95% CI: 10,2-10,5). Rozpowszechnienie było najmniejsze wśród mężczyzn w wieku 45-49 lat (2,7%) i wzrastało z wiekiem do maksymalnej wartości wśród mężczyzn w wieku 80 lat (24%) [15].

Przekrojowe badania pokazały również, że rozpowszechnienie LUTS o umiarkowanym do ciężkim nasileniu wyniosło: 10% w Holandii (80 774 mężczyzn w wieku  $\geq$  45 lat), 17% w Hiszpanii (1 804 mężczyzn w wieku  $\geq$  40 lat), 18% we Francji (2 972 mężczyzn w wieku 50-80 lat), 24% w Iranie (7 374 mężczyzn w wieku  $\geq$  40 lat), 25% w Turcji (257 mężczyzn w wieku 40-79 lat), oraz 25%, 42% i 46% w USA (odpowiednio 1 050 mężczyzn w wieku 50-79 lat, 441 mężczyzn w wieku  $>$  50 lat i 5 697 mężczyzn w wieku  $\geq$  65 lat) [20].

Kliniczne objawy BPH występują u 15-20% mężczyzn w wieku 55-75 lat, a 20% z nich będzie wymagać interwencji lekarskiej [7]. Wykazano, że u chorych z łagodnymi objawami BPH/LUTS (poniżej 7 punktów IPSS [AUA-SI]) do ostrego zatrzymania moczu dochodzi odpowiednio u 2,6/1000 chorych i 9,3/1000 chorych w grupach wiekowych 40-49 i 70-79 lat, natomiast u chorych ze średnio i znacznie nasilonymi objawami (powyżej 7 punktów IPSS [AUA-SI]) do ostrego zatrzymania moczu doszło odpowiednio u 3,0/1000 chorych i 34,7/1000 chorych w grupach wiekowych 40-49 i 70-79 lat [12]. Wyniki przeprowadzonego w Polsce badania epidemiologicznego (MOTO-BIP) wskazują, że ostre zatrzymanie moczu odnotowano u 21% pacjentów z badanej populacji [66]. Szacuje się również, iż około 30% chorych poddanych leczeniu farmakologicznemu BPH i LUTS nie osiągnie zadowalającej poprawy i będzie skierowanych do leczenia zabiegowego [12].

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 [9]. Na podstawie wyników badania epidemiologicznego przeprowadzonego w Polsce, którego celem była charakterystyka profilu pacjentów odwiedzających gabinet urologiczny z powodu LUTS na tle BPH oraz ocena czynników wpływających na wybór metody leczenia (badanie MOTO-BIP) ustalono, że jakiegokolwiek objawy LUTS na tle BPH (o dowolnym nasileniu) zgłosiło 91% badanej populacji. Stopień nasilenia objawów przedstawiał się następująco: niewielkie nasilenie – 17% pacjentów, umiarkowane – 59%, duże –



Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego



24% [66]. W związku z powyższym przyjęto, że objawy umiarkowane do dużych występują u 75,5% (=91%\*(59%+24%)) pacjentów z BPH. Leczenie farmakologiczne alfa-blokerem lub inhibitorem-5 alfa-reduktazy zastosowano u 87% pacjentów.

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2016, w Polsce żyje około 8,6 mln mężczyzn powyżej 40. roku życia. Przy założeniu, że u 50% z nich dojdzie do rozwoju w przyszłości histologicznego BPH, który u 75,5% będzie dawał umiarkowane do ciężkich objawy LUTS, a 87% pacjentów wymagać będzie farmakoterapii, można oszacować, że około 2,8 mln mężczyzn po 40. roku życia będzie wymagało w przyszłości leczenia farmakologicznego z powodu LUTS na tle BPH[14], [66].

W badaniu przeprowadzonym w Lublinie w 2000 roku, w którym udział wzięło 1 004 mężczyzn, BPH zdiagnozowano u 77,1% osób w wieku od 51. do 70. roku życia [9].

#### **2.4.2. OBCIĄŻENIE CHOROBA**

Rozrost gruczołu krokowego jest chorobą postępującą i dotyczy około 40-50% mężczyzn powyżej 50. roku życia i około 80-90% mężczyzn w wieku 80 lat i więcej. W Stanach Zjednoczonych rozrost gruczołu krokowego uważany jest za czwartą najczęściej diagnozowaną dysfunkcję u starszych mężczyzn, która wiąże się z około 4,5 milionami wizyt ambulatoryjnych i bezpośrednimi kosztami medycznymi sięgającymi 1,1 biliona dolarów rocznie, z wyłączeniem kosztu farmakoterapii ambulatoryjnej. Kliniczne i ekonomiczne obciążenie chorobą będzie w Stanach Zjednoczonych coraz większe ponieważ populacja mężczyzn w wieku 64 lat i starszych może wzrosnąć do 9,3 milionów do roku 2020 [17].

Pomimo dostępu do nowych leków w terapii BPH, nadal wielu mężczyzn z objawami LUTS wynikającymi z BPH pozostaje niezdiagnozowanych i tym samym nieleczonych. LUTS charakteryzuje się często kłopotliwymi objawami, co sugeruje, że mężczyźni nie są świadomi możliwości leczenia. Głównym celem terapii BPH powinno być szybkie, skuteczne i długotrwałe zmniejszenie nasilenia LUTS, zapobieganie i przeciwdziałanie powstaniu przeszkody w odpływie moczu, zapobieganie wystąpieniu ostrego zatrzymania moczu (AUR), zapobieganie lub odroczenie konieczności leczenia chirurgicznego oraz poprawa jakości życia [11]. Oszacowano, że rocznie w Wielkiej Brytanii ponad 180 milionów funtów brytyjskich wydanych jest na leczenie BPH, przy czym około 60% tych kosztów generowanych jest w wyniku leczenia komplikacji po BPH. LUTS wynikające z BPH jest najczęstszą przyczyną konsultacji medycznych wśród starszych mężczyzn. Analiza danych z USA wykazała, że BPH było czwartą najczęstszą diagnozą u starszych mężczyzn. Głównym powodem zgłaszania się pacjentów do lekarza jest nasilenie objawów LUTS (77%-89%), ale również obawa przed rakiem

gruczołu krokowego (15%), uczestnictwo w badaniach przesiewowych (3%), prośba członków rodziny lub przyjaciół (1%) [20].

W 2004 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO) przeprowadziła kwestionariusz globalnego obciążenia chorobą, który wykazał, że BPH odpowiada za 0,3% DALY<sup>1</sup> wśród mężczyzn i za 0,1% zgonów. W krajach Europejskich BPH odpowiadało za 0,2% DALY i wartość ta była większa w krajach o wysokich dochodach [20].

W przekrojowym badaniu obserwacyjnym TRIUMPH oceniono ekonomiczne obciążenie LUTS. W badaniu uwzględniono 5057 mężczyzn z LUTS z Francji, Niemiec, Włoch, Polski, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. W trakcie roku obserwacji, 40% pacjentów odbyło wizytę u lekarza rodzinnego, a 67% u urologa (średnio 2,2 wizyt u lekarza). Średni roczny koszt leczenia (w 2003 roku, na pacjenta) wszystkich chorych uczestniczących w badaniu (polskich pacjentów) wyniósł: €18 (€1) w przypadku wizyt u lekarza rodzinnego, €21 (€21) w przypadku wizyt u urologa, €71 (€35) w przypadku badań diagnostycznych, €620 (€1183) w przypadku leków oraz €130 (€97) w przypadku operacji. Średni koszt całkowity wyniósł €858 i był najwyższy w przypadku Polski (€1337) i najniższy w przypadku wielkiej Brytanii (€292) [21].

## 2.5. METODY LECZENIA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

Wskazania do leczenia chorych na BPH określa się na podstawie stopnia uciążliwości LUTS i nasilenia przeszkody podpęcherzowej dla odpływu moczu z ich następstwami. Aktualna taktyka postępowania sprowadza się do prewencji postępu LUTS (wystąpienia AUR i konieczności leczenia chirurgicznego), minimalizowania dolegliwości, poprawy jakości życia i zapobiegania powikłaniom. Wskazaniem do leczenia zabiegowego jest przeszkoda podpęcherzowa (BPO), która nie reaguje na leczenie farmakologiczne oraz powikłania: niewydolność nerek, kamienie moczowe pęcherza, uchyłki w pęcherzu, nawracające zakażenia układu moczowego, makroskopowy krwiomocz, postępująca dysfunkcja pęcherza moczowego [8], [9].

<sup>1</sup> DALY – ang. *Disability-Adjusted Life Years*; liczba utraconych lat życia w zdrowiu z powodu złego stanu zdrowia lub niepełnosprawności; 1 DALY = 1 utracony rok w zdrowiu.

## 2.5.1. OPCJE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

### 2.5.1.1. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Stosowane jest w przypadku, gdy sama baczna obserwacja (ang. *Watchful Waiting*) nie wystarcza i pojawiają się dokuczliwe objawy LUTS. Do leczenia farmakologicznego kwalifikuje się około 80% chorych, z umiarkowanymi lub znacznie nasilonymi LUTS, u których nie występują bezwzględne wskazania do leczenia chirurgicznego lub którzy nie wyrażają zgody na leczenie zabiegowe. Wyniki przeprowadzonego badania epidemiologicznego w Polsce wskazały, że 4,5% pacjentów zgłaszających się do lekarza z powodu LUTS na tle BPH, nie zostało poddanych żadnemu leczeniu (1,5% nie wymagało leczenia, 3% poddanych bacznej obserwacji). Zabieg operacyjny przeprowadzono u 3% pacjentów, a lek roślinny podawano 7% mężczyzn. U pozostałych, tj. 87% pacjentów zastosowano farmakoterapię [66].

Rekomendowanymi lekami są: adrenolityki alfa 1 (A-1-ADRN), inhibitory 5-alfa-reduktazy (5-ARI), leki antycholinergiczne, preparaty pochodzenia roślinnego (fitoterapia). Leczenie farmakologiczne stosowane jest do momentu wystąpienia progresji choroby wymagającej leczenia zabiegowego [8], [9].

#### **Adrenolityki alfa 1**

Do tej grupy leków należą: prazosyna, terazosyna, doksazosyna, tamsulosyna, alfuzosyna. Ww. substancje charakteryzują się różnym czasem półtrwania wynoszącym w godzinach odpowiednio: 3, 12, 22, 10, 5. W licznych badaniach klinicznych dowiedziono wysokiej skuteczności tych preparatów w leczeniu chorych na BPH. Stwierdzono też różnice w tolerancji i profilu bezpieczeństwa między tymi lekami, które mają związek z różnym czasem ich półtrwania. W miarę wydłużania tego czasu działanie blokujące receptorów alfa-1 adrenergicznych w naczyniach krwionośnych jest wolniejsze, zatem ryzyko działań niepożądanych zmniejsza się. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po zastosowaniu leków z tej grupy są: omdlenia, hipotensja ortostatyczna, zawroty, bóle głowy, zmęczenie, przyspieszenie częstości skurczów serca. Szczególnymi zaletami tej grupy leków są: krótki czas od rozpoczęcia terapii do uzyskania efektu terapeutycznego, niewielkie ryzyko działań niepożądanych, dodatkowe korzystne efekty metaboliczne, hamowanie agregacji płytek krwi, zmniejszanie przerostu komory lewej, poprawa tolerancji glukozy ze zmniejszeniem oporności na insulinę, poprawa krążenia obwodowego [8]. Działanie leków z tej grupy nie zależy od objętości gruczołu krokowego ani wieku chorego. Wyniki badań klinicznych dla adrenolityków alfa 1 świadczą o wysokiej skuteczności tych leków wyrażającej się nie tylko wyraźnym złagodzeniem, a nawet zniesieniem LUTS, ale także wybitną poprawą obiektywnych mierników mikcji, będącej następstwem

zmniejszenia komponentu dynamicznego przeszkody podpęcherzowej. Wykazano, że stosowanie tych leków prowadzi do redukcji LUTS mierzonych w skali IPSS o 30-50% oraz do poprawy maksymalnego przepływu cewkowego o 25-40%. Efekt terapeutyczny może ujawnić się już po upływie kilku godzin od rozpoczęcia leczenia, a pełne działanie występuje po upływie 2-4 tygodni. Mimo wysokiej skuteczności, adrenolityki alfa nie hamują progresji choroby mierzonej zwiększeniem objętości gruczołu krokowego, a także ryzykiem wystąpienia zatrzymania moczu i tym samym koniecznością leczenia chirurgicznego [9], [12].

### **Inhibitory 5-alfa-reduktazy**

Najdłużej stosowanym 5-ARI jest finasteryd oraz wprowadzony później dutasteryd. Leki te mają wpływ na przemianę hormonalną testosteronu. W komórce gruczołu krokowego blokują one enzym 5-alfa-reduktazę (typu 2 – oba leki, zaś typu 1 – tylko dutasteryd). W efekcie uniemożliwiają wolnemu testosteronowi konwersję w postać aktywną biologicznie – dihydrotestosteron (DHT). Konsekwencją tego jest spadek stężenia DHT w gruczole krokowym, obniżenie się stężenia PSA w surowicy oraz zmniejszenie objętości gruczołu krokowego [8]. Stosowanie finasterydu prowadzi do zmniejszenia stężenia DHT w surowicy i w gruczole krokowym o odpowiednio 70 i 85%, zaś w toku leczenia dutasterydem stężenie DHT w surowicy i w gruczole krokowym zmniejsza się o 95%. Obydwa leki mają zastosowanie u chorych wymagających leczenia farmakologicznego z powodu LUTS, u których gruczoł krokowy jest wyraźnie powiększony (> 40 ml). Stosowanie inhibitorów 5-alfa-reduktazy przez co najmniej 6-12 miesięcy prowadzi do: zmniejszenia objętości gruczołu krokowego o 20-25%, zmniejszenia stężenia PSA w surowicy o około 50%, statystycznie znamiennego (w porównaniu z placebo) zmniejszenia nasilenia LUTS (o 15-30%) i ich uciążliwości, zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego (o 1,5-2,0 ml/s), zmniejszenia objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji, zmniejszenia ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i konieczności zastosowania leczenia chirurgicznego z powodu BPH. Tolerancja obu leków jest dobra, a związane z nimi działania niepożądane występują rzadko i obejmują: niekorzystny wpływ na libido, brak lub wytrysk wsteczny nasienia, zmniejszenie objętości ejakulatu, ginekomastię obserwowaną u 5-10% chorych [9].

Istnieją pewne przesłanki sugerujące większą skuteczność dutasterydu w porównaniu z finasterydem. W ramach retrospektywnych prac opartych na obserwacji wielu tysięcy chorych z amerykańskich rejestrów medycznych wykazano, że po rocznym stosowaniu każdego z ww. leków, ostre zatrzymanie moczu w grupie leczonej dutasterydem i finasterydem stwierdzono odpowiednio u 5,3% i 8,3% chorych, a konieczność leczenia zabiegowego u 1,4% chorych i 3,4% chorych w jednej pracy oraz 12% i 14,7% w drugiej [12].

### **Leki antycholinergiczne**

Mogą być stosowane, gdy LUTS mają charakter podrażnienia mięśniówki pęcherza, a nawet u chorych, u których występuje znaczna przeszkoda podpęcherzowa udokumentowana badaniem

urodynamicznym. Leków z ww. grupy nie należy jednak podawać, jeśli maksymalny przepływ cewkowy nie przewyższa 2 ml/s i jeśli objętość moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji wynosi ponad 200 ml [8], [9]. Objawami, które najczęściej ulegają poprawie po zastosowaniu leków antycholinergicznym jest nasilony częstomocz, parcia naglące, nietrzymanie moczu z parcia oraz nykturia. Wśród działań niepożądanych leków antycholinergicznym należy wymienić uczucie suchości w ustach, zatrzymanie wody w organizmie oraz zaparcie stolca. Leki antycholinergiczne należy stosować głównie w przypadku braku skuteczności alfa-adrenolityków, przy czym w toku leczenia należy starannie obserwować chorych i oznaczać u nich objętość moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji [9].

### Fitoterapia

Mimo braku rekomendacji, jest stosowana u chorych na BPH/LUTS z umiarkowanymi dolegliwościami. Preparaty roślinne są bardzo popularne wśród pacjentów z racji naturalnego pochodzenia, a także znikomej ilości objawów niepożądanych. Obecnie nie wyjaśniono do końca mechanizmu ich działania. Preparaty roślinne w skojarzeniu z lekami rekomendowanymi u większości chorych poprawiają efekt leczenia. Substancjami aktywnymi są kwasy tłuszczowe wolne (np. laurowy, palmitynowy) oraz estry tych kwasów i sterole – szczególnie beta-sitosterol, flawonidy, kariofeny, lipaza, taniny i cukry. Większość preparatów roślinnych ma działanie przeciwzapalne, przeciwobrzękowe [8], [10].

#### 2.5.1.2. LECZENIE CHIRURGICZNE

Interwencja chirurgiczna to najskuteczniejszy i szybki sposób postępowania w przypadku umiarkowanych lub nasilonych objawów LUTS czy powikłanego BPH. Jednak postępowanie chirurgiczne jako najbardziej inwazyjna opcja terapeutyczna niesie też największe zagrożenia [22].

Złotym standardem leczenia chirurgicznego jest **elektroresekcja przezcewkowa gruczołu krokowego (TURP)**, która jest wysoce skuteczną i relatywnie bezpieczną metodą i pozostaje najczęściej wykonywanym zabiegiem w leczeniu BPH. TURP umożliwia skuteczną redukcję tkanki gruczołowej poprzez resekcję pętlą elektryczną resektoskopu przez co poprawia przepływ cewkowy i redukuje zalegania moczu po mikcji. Do TURP kwalifikuje się gruczolaki o masie nie przekraczającej ok 80-100 ml. Do podstawowych następstw po TURP należy wsteczna ejakulacja, a do powikłań – krwawienie, uszkodzenie zwieracza zewnętrznego skutkujące zwieraczowym nietrzymaniem moczu, infekcje układu moczowego i płciowego, zwężenie cewki moczowej [8], [16], [22]. W badaniu *Veterans Affairs Cooperative Study* wśród pacjentów poddanych zabiegowi TURP, stwierdzono 1% ryzyko nietrzymania moczu (zbliżone do częstości występowania w grupie osób poddanych wyłącznie bacznej obserwacji) i pogorszenie funkcji seksualnych na poziomie pogorszenia obserwowanego u pacjentów w grupie poddanej bacznej obserwacji. Dostępne są również inne metody leczenia,

stosowane szczególnie wtedy, gdy TURP niesie ze sobą szczególne ryzyko powikłań [8], [22]. Dla grupy chorych wymagających mniej inwazyjnych metod terapii, innej opieki anestezjologicznej, zminimalizowania utraty krwi opracowuje się nowe techniki operacyjne [22]:

- przezcewkowa igłowa ablacja gruczołu krokowego (TUNA) jest metodą o wysokim stopniu bezpieczeństwa, której towarzyszy niewielkie ryzyko powikłań okołoperacyjnych; może stanowić jedną z opcji terapeutycznych u wybranych chorych z nasilonymi objawami LUTS; brak jednak wystarczającej ilości danych, by stanowiły one pewną i ugruntowaną wytyczną;
- przezcewkowa termoterapia mikrofalowa (TUMT) wydaje się być metodą skuteczną w częściowym jedynie łagodzeniu objawów LUTS; na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych dla tej metody, z uwagi na ich ograniczenia, nie można formułować wniosków o skuteczności długoterminowej tego leczenia.

**Adenomektomia otwarta** jest najbardziej skuteczną, ale i najbardziej inwazyjną metodą leczenia i poprawy mikcji w BPH. Bywa konieczna wyłącznie u mężczyzn ze znaczną objętością gruczołu krokowego i może być bardziej skuteczna niż TURP w łagodzeniu objawów przeszkody podpęcherzowej. Jest wskazana także u mężczyzn z uchyłkami lub kamicą pęcherza moczowego. Otwarta adenomektomia nadłonowa może stanowić skuteczną alternatywę terapeutyczną u chorych z umiarkowanymi lub znacznie nasilonymi objawami. W badaniach wykazano, iż operacje z dostępu otwartego wiążą się z dłuższą hospitalizacją, utratą większej ilości krwi i większym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych [16], [22].

**Techniki z użyciem lasera** zwykle wiążą się z krótszym czasem cewnikowania i krótszym okresem hospitalizacji przy porównywalnym zmniejszeniu nasilenia objawów. Metody te niosą wymiennie mniejsze zagrożenie wystąpienia zespołu poresekcyjnego (syndrom post-TUR). Nie istnieją szczegółowe badania porównawcze dla ww. technik. Zazwyczaj wyniki odnoszone są do TURP, jednakże różne punkty odcięcia danych, różne założenia badań uniemożliwiają pełną analizę. Szczególnie trudno oceniać ryzyko reoperacji lub powikłań w zakresie zwężenia cewki moczowej i/lub szyi pęcherza [22].

**Przezcewkowa waporyzacja gruczołu krokowego (EVAP, TUVP)** daje wyniki porównywalne z TURP. Zmniejsza także ryzyko wystąpienia zespołu poresekcyjnego. Po waporyzacji częściej zdarza się zatrzymanie moczu, dłużej utrzymują się objawy podrażnieniowe i dysuria. Chorzy częściej wymagają ponownej interwencji chirurgicznej. Nie ma jednak wyraźnych dowodów umożliwiających szczegółowe porównanie odległych wyników obu procedur [22].

**Przezcewkowe nacięcie gruczołu krokowego (TUIP)** polega na nacięciu szyi pęcherza moczowego elektrodą tnącą, w celu relaksacji szyi pęcherza i redukcji czynnościowej przeszkody

podpęcherzowej. Zabieg ma ograniczone zastosowanie tylko w leczeniu chorych z nieznacznie powiększonym gruczołem krokowym (poniżej 30 ml). Zabieg prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów w stopniu równoważnym do efektów po TURP, jednakże zmniejsza znacząco ryzyko zaburzeń mechanizmów ejakulacji. Z uwagi na niewielki zakres zabiegu często wiąże się z koniecznością reoperacji. Może stanowić opcję terapeutyczną u chorych wymagających leczenia zabiegowego, u których gruczoł krokowy nie jest znacznie powiększony [16], [22].

**Termoterapia (HIFU)** z użyciem elektrod termicznych lub fali ultradźwiękowej, w celu ablacji tkanki gruczołu krokowego jest najmniej inwazyjną metodą leczenia zabiegowego BPH. HIFU wykorzystuje się nie tylko do leczenia BPH, ale również w raku gruczołu krokowego ograniczonego do narządu, a więc umożliwia jednoczesne niszczenie ognisk nowotworowych niewykrytych przed zabiegiem. Skuteczność i trwałość tych sposobów jest niższa od TURP [16].

#### **2.5.2. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 roku [4], w Polsce, w analizowanym wskazaniu (przerost gruczołu krokowego) refundowane są:

- alfa-blokery: alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna – współfinansowane ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 76,0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne,
- inhibitory 5-alfa-reduktazy: finasteryd – współfinansowany ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 77,0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy.

Wszystkie ww. leki wydawane są pacjentowi za opłatą ryczałtową do wysokości limitu finansowania, we wskazaniu przerost gruczołu krokowego [4].

#### **2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

---

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.



Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego



Tabela 6. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (październik 2017 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[23]	Europa	<i>European Association of Urology (EAU)</i>	2016	Zalecane leczenie farmakologiczne: 1) alfa 1-blokery (umiarkowane do ciężkich objawy LUTS), 2) <b>inhibitory 5-alfa-reduktazy (umiarkowane do ciężkich objawy LUTS oraz powiększony gruczoł krokowy powyżej 40 ml, jako prewencja progresji choroby w odniesieniu do ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia chirurgicznego)</b> , 3) antagoniści receptorów muskarynowych (średnie do ciężkich objawy LUTS, dominacja objawów związanych z fazą napełniania), 4) inhibitory 5 fosfodiesterazy (u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS z lub bez zaburzeń erekcji), 5) fitoterapia (nierekomendowana), 6) agoniści beta-3 (u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS, dominacja objawów związanych z fazą napełniania), 7) <b>alfa 1-bloker + inhibitor 5-alfa-reduktazy (terapia długoterminowa, średnie do ciężkich objawy LUTS z ryzykiem progresji, np. pojemność gruczołu krokowego powyżej 40 ml)</b> , 6) alfa 1-bloker + antagonist receptorów muskarynowych (umiarkowane do ciężkich objawy LUTS, gdy monoterapia nie zmniejszyła dolegliwości). Zalecane leczenie chirurgiczne: 1) elektroresekcja przezcewkowa (objawy LUTS wtórne do przeszkody podpęcherzowej i objętość gruczołu krokowego < 30 ml), 2) otwarta prostatektomia (oporna na farmakoterapię postać LUTS i objętość gruczołu krokowego > 80-100 ml), 3) przezcewkowa termoterapia mikrofalowa, 4) przezcewkowa ablacja igłowa, 5) laserowa resekcja gruczołu krokowego, 6) stenty gruczołu krokowego (alternatywna dla cewnikowania u mężczyzn, którzy nie mogą poddać się zabiegowi chirurgicznemu), 7) iniekcja etanolem lub toksyną botulinową (badania kliniczne).
[25]	Finlandia	<i>Finnish Medical Society Duodecim (FMSD)</i>	2008	Leczenie farmakologiczne jest mniej skuteczne od leczenia chirurgicznego ale może być wystarczające do łagodzenia objawów. Zalecana farmakoterapia: 1) alfa 1-blokery (gruczoł krokowy niepowiększony, PSA < 1,5 µg/l), 2) <b>inhibitory 5-alfa-reduktazy lub alfa 1-blokery (powiększony gruczoł krokowy, PSA &gt; 1,5 µg/l)</b> . Rekomendowane leki: 1) alfa-blokery – tamsulozyna, alfuzosyna, doksazosyna, terazosyna, prazosyna, 2) inhibitory 5-alfa-reduktazy – finasteryd, dutasteryd. Zalecane leczenie chirurgiczne: 1) elektroresekcja przezcewkowa (objawy LUTS wtórne do przeszkody podpęcherzowej i objętość gruczołu krokowego < 30 ml), 2) otwarta prostatektomia (oporna na farmakoterapię postać LUTS i objętość gruczołu krokowego > 80-100 ml), 3) przezcewkowa termoterapia mikrofalowa, 4) przezcewkowa ablacja igłowa, 5) laserowa resekcja gruczołu krokowego, 6) stenty gruczołu krokowego (alternatywna dla cewnikowania u mężczyzn, którzy nie mogą poddać się zabiegowi chirurgicznemu).
[26]	Stany Zjednoczone	<i>American Urological Association (AUA)</i>	2010	Leczenie farmakologiczne jest mniej skuteczne od leczenia chirurgicznego, powoduje jednak wystarczające złagodzenie dolegliwości przy mniejszym ryzyku i łagodniejszych zdarzeniach niepożądanych. 1) Alfa 1-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna, silodosyna) zalecane są u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS związanymi z BPH. 2) <b>Inhibitory 5-alfa-reduktazy (finasteryd, dutasteryd) zalecane są u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS przy jednoczesnym powiększeniu objętości gruczołu krokowego.</b> 3) Terapia złożona (alfa 1-bloker + inhibitor 5-alfa-reduktazy, alfa 1-bloker + lek antycholinergiczny) zalecana jest u pacjentów z uciążliwymi objawami LUTS jako bardziej skuteczna w porównaniu z monoterapią. 4) Leki antycholinergiczne. 5) Terapia uzupełniająca. 6) Leczenie minimalnie inwazyjne (przezcewkowa ablacja igłowa, przezcewkowa termoterapia mikrofalowa). 7) Leczenie chirurgiczne (przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego, otwarta prostatektomia, prostatektomia laparoskopowa,

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				laserowa resekcja gruczołu krokowego, przezcewkowa waporyzacja gruczołu krokowego, przezcewkowe nacięcie gruczołu krokowego).
[27]	Wielka Brytania	<i>The British Association of Urological Surgeons (BAUS)</i>	2010	Leczenie farmakologiczne: (1) alfa-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna) – w leczeniu pacjentów z BPH i LUTS; (2) <b>alfa-blokery + inhibitor 5-alfa-reduktazy – lepsza opcja terapeutyczna dla pacjentów z powiększonym gruczołem krokowym oraz podwyższonym poziomem PSA</b> ; (3) <b>inhibitory 5-alfa-reduktazy – w prewencji dalszej progresji LUTS i w celu zredukowania ryzyka zalegania moczu i późniejszej interwencji chirurgicznej, nie powinny być stosowane u pacjentów bez powiększonego gruczołu krokowego</b> ; (4) leki antycholinergiczne – dla pacjentów z dokuczliwymi LUTS, bez zwiększonej objętości zalegającego moczu po mikcji (PVR); (5) fitoterapia i terapie uzupełniające – nie są rekomendowane. Terapie minimalnie inwazyjne: (1) przezcewkowa ablacja igłowa; (2) przezcewkowa termoterapia mikrofalowa.
[30]		<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2010, aktualizacja 2015	Leczenie farmakologiczne – tylko dla pacjentów z uciążliwymi objawami LUTS, u których inne, konserwatywne sposoby postępowania nie przyniosły rezultatów lub nie są właściwe: (1) alfa-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna) u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS; (2) leki antycholinergiczne u pacjentów z objawami nadreaktywnego pęcherza; (3) <b>inhibitory 5-alfa-reduktazy u pacjentów z LUTS, z powiększonym gruczołem krokowym powyżej 30 g lub podwyższonym poziomem PSA powyżej 1,4 µg/ml, z dużym ryzykiem progresji (np. starsze osoby)</b> ; (4) <b>terapia skojarzona alfa-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy u pacjentów z uciążliwym umiarkowanym do ciężkich LUTS i gruczołem krokowym powiększoną do 30 g lub PSA powyżej 1,4 µg/ml</b> ; (5) terapia skojarzona alfa-blokerem i lekiem antycholinergicznym u pacjentów bez poprawy po monoterapii alfa-blokerem; (6) diuretyk stosowany późnym popołudniem u pacjentów z wielomoczem nocnym; (7) doustna desmopresyna u pacjentów z wielomoczem nocnym jeżeli inne leczenie jest nieskuteczne lub przeciwwskazane; (8) inhibitory 5-fosfodiesterazy nie są wskazane, chyba że w ramach badań klinicznych.
[28]	Kanada	<i>Canadian Urological Association (CUA)</i>	2010	Leczenie farmakologiczne: (1) alfa-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna) – I linia terapii u pacjentów z dokuczliwymi objawami choroby; (2) <b>inhibitory 5-alfa-reduktazy (dutasteryd, finasteryd) – leczenie pacjentów z LUTS związanym z widocznym powiększeniem gruczołu krokowego &gt; 30 ml</b> ; (3) <b>alfa-bloker + inhibitor 5-alfa-reduktazy – korzystne działanie terapii złożonej w stosunku do monoterapii</b> ; (4) leki antycholinergiczne – u pacjentów z przeszkodą podpęcherzową i nadczynnością mięśnia wypieracza pęcherza; (5) inhibitory fosfodiesterazy (sildenafil, tadalafil) – nie są rekomendowane; (6) fitoterapia – jedynie jako leczenie uzupełniające. Leczenie chirurgiczne: (1) przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego, (2) prostatektomia laserowa, (3) przezcewkowe nacięcie gruczołu krokowego, (4) otwarta prostatektomia. Leczenie minimalnie inwazyjne: (1) przezcewkowa ablacja igłowa, (2) przezcewkowa termoterapia mikrofalowa, (3) stenty – nie są rekomendowane.
[29]	Francja	<i>Haute Autorite de Sante (HAS)</i>	2003	Leczenie chirurgiczne – u pacjentów z powracającymi epizodami ostrego zatrzymania moczu lub przewlekłym zatrzymaniem moczu, kamieniami w pęcherzu moczowym oraz niewydolnością nerek związaną z BPH: (1) przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego, (2) przezcewkowe nacięcie gruczołu

Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p>krokowego – u pacjentów z objętością gruczołu krokowego 30-40 ml, (3) otwarta prostatektomia – w ciężkiej postaci BPH.</p> <p>Leczenie farmakologiczne – u pacjentów, u których występują dodatkowe komplikacje (krwiomocz, zapalenie dróg moczowych); brak odpowiednich badań, które potwierdziłyby wyższą skuteczność którejkolwiek z terapii: (1) alfa-blokery – mogą być stosowane przy LUTS związanych z BPH, (2) <b>inhibitory 5-alfa-reduktazy – redukcją poziom PSA</b>, (3) fitoterapia – może być stosowana przy LUTS.</p> <p>Inne: laserowa resekcja gruczołu krokowego, przezcewkowa waporyzacja gruczołu krokowego i przezcewkowa ablacja igłowa są obecnie poddawane ocenie i nie są zalecane poza badaniami klinicznymi.</p>
[31]	Włochy	<i>Italian Association of Urologist (AURO)</i>	2003, aktualizacja 2007	<p>Leczenie farmakologiczne: (1) alfa-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna) u pacjentów z pogarszającą się jakością życia, (2) <b>inhibitory 5-alfa-reduktazy (finasteryd, dutasteryd) u pacjentów z pogarszającą się jakością życia i udokumentowanym, powiększonym gruczołem krokowym lub u pacjentów z niepogarszającą się jakością życia, ale z powiększonym gruczołem krokowym i wysokim ryzykiem ostrego zatrzymania moczu</b>, (3) terapia skojarzona alfa-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji (gruczoł krokowy powyżej 40 ml, PSA powyżej 4 µg/ml).</p>

Okolo 80% pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego kwalifikuje się do leczenia farmakologicznego [7]. Skuteczność leczenia farmakologicznego jest mniejsza niż chirurgicznego, ale może być ono wystarczające do łagodzenia objawów. Spośród dostępnych farmakoterapii nie wyróżniono standardowego schematu leczenia. Najczęściej zalecanymi lekami są blokery receptorów alfa 1 (alfa-blokery) i inhibitory 5-alfa-reduktazy. Objętość gruczołu krokowego i poziom swoistego antygenu sterczowego (PSA) powinny być głównymi czynnikami uwzględnianymi przy wyborze leczenia. Jeżeli gruczoł krokowy nie jest powiększony w badaniu palpacyjnym i ultrasonograficznym (< 30 ml) i PSA jest < 1,5 µg/l, pierwszym wyborem jest alfa 1-bloker (tamsulozyna, alfuzosyna, doksazosyna). W przypadku powiększonego gruczołu krokowego i poziomu PSA wyższego niż 1,5 µg/l, zalecane jest zastosowanie inhibitora 5-alfa-reduktazy (finasteryd, dutasteryd). Terapia skojarzona alfa-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy zalecana jest u pacjentów z uciążliwym umiarkowanym do ciężkich LUTS i gruczołem krokowym powiększonym do 30 g lub PSA powyżej 1,4 µg/ml.

Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego



Zgodnie z wytycznymi europejskimi, finasteryd może nie być bardziej efektywny w porównaniu z placebo u pacjentów z gruczołem krokowym < 40 ml. Z kolei dutasteryd wydaje się redukować IPSS, objętość gruczołu krokowego i ryzyko wystąpienia AUR i zwiększać Qmax nawet u pacjentów z gruczołem krokowym pomiędzy 30 a 40 ml. Wykazano również, że inhibitory 5-alfa-reduktazy, ale nie alfa-blokery, redukują długoterminowe (> 1 roku) ryzyko wystąpienia AUR lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego [23].

Leczenie chirurgiczne stosowane jest u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS i/lub wysokim stopniem dokuczliwości objawów. Wskazaniami do leczenia chirurgicznego są głównie nieskuteczna farmakoterapia i powikłania BPH:, ostre zatrzymanie moczu, krwimocz, nawracające infekcje dróg moczowych, kamica pęcherza moczowego, niewydolność nerek.

### **3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA**

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie dutasterydu w formie kapsułek miękkich (produkt leczniczy Adadut®) w zarejestrowanej dawce 0,5 mg podawanej raz dziennie w monoterapii lub razem z tamsulozyną (0,4 mg) [5].

Dutasteryd jest inhibitorem 5-alfa reduktazy testosteronu. Zmniejsza stężenie dihydrotestosteronu (DHT) w surowicy poprzez hamowanie obu typów izoenzymów 5-alfa reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT) [5]. DHT jest androgenem, który przede wszystkim odpowiada za powiększenie gruczołu krokowego i rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [7]. Dutasteryd redukuje stężenie DHT o około 94-97%. Jego działanie wpływa także na zmniejszenie objętości gruczołu krokowego o około 23% po 12 miesiącach stosowania, a po 4 latach o 28% [32].

Skuteczność dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę w porównaniu z placebo oceniono w trzech trwających po dwa lata, wieloośrodkowych, wielonarodowych badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą. W badaniach tych uczestniczyło 4325 mężczyzn zgłaszających umiarkowane do ciężkich objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, z objętością gruczołu krokowego >30 ml i stężeniem PSA w surowicy w zakresie 1,5 –10 ng/ml. Skuteczność produktu leczniczego oceniono na podstawie: nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonego na podstawie kwestionariusza IPSS / AUA-SI, maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) oraz częstości występowania ostrego zatrzymania moczu i wskazań do leczenia zabiegowego [5].

Wyjściowa wartość AUA–SI wynosiła średnio 17 punktów. Po upływie 6 miesięcy, 1 roku i 2 lat leczenia w grupie pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów średnio odpowiednio o 2,5; 2,5 i 2,3 punktu, a w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd odpowiednio o 3,2; 3,8 i 4,5 punktu (różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie). Średnia wyjściowa wartość Qmax dla badań wyniosła około 10 ml/s (wartość prawidłowa >15 ml/s). U pacjentów leczonych za pomocą dutasterydu stwierdzono większą poprawę średniej wartości Qmax po upływie roku i dwóch lat, odpowiednio o 1,7 ml/s i 2 ml/s, niż w grupie przyjmującej placebo – odpowiednio o 0,8 ml/s i 0,9 ml/s (różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie w okresie od 1 do 24 miesięcy). Po upływie dwóch lat leczenia częstość występowania ostrego zatrzymania moczu u pacjentów przyjmujących placebo wyniosła 4,2%, w porównaniu z częstością 1,8% u pacjentów leczonych za pomocą dutasterydu (57% zmniejszenie ryzyka; różnica istotna statystycznie). Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w grupie przyjmującej placebo wyniosło po 2 latach 4,1%, natomiast w grupie leczonej za pomocą dutasterydu – 2,2% (48% zmniejszenie ryzyka; różnice istotne statystycznie [5]).

Informacje dotyczące charakterystyki produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd, 0,5 mg kapsułki miękkie) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – dutasteryd (produkt leczniczy Adadut®, 0,5 mg, kapsułki), stosowanej w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oraz w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, brano pod uwagę:

- zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej),
- zarejestrowane wskazania,
- populację docelową oraz
- finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz leków refundowanych).

Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

#### **4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)**

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [2], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi lub rejestry.

Biorąc pod uwagę powyższe, jako komparatory dla dutasteredu stosowanego w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną są stosowane w analizowanym wskazaniu. W pierwszej kolejności uwzględnione zostaną leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a w przypadku ich braku – uwzględnione zostaną leki, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 roku [4], w Polsce, w analizowanym wskazaniu (przerost gruczołu krokowego) refundowane są:

- alfa-blokery: alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna – współfinansowane ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne,
- inhibitory 5-alfa-reduktazy: finasteryd – współfinansowane ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy; finasteryd wskazany jest w leczeniu i kontroli łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w celu: zmniejszenia rozmiarów powiększonego gruczołu krokowego, poprawy przepływu moczu i złagodzenia objawów związanych z BPH, zmniejszenia częstości występowania ostrego zatrzymania moczu i potrzeby operacji chirurgicznej, włączając w to przezcewkową resekcję gruczołu krokowego (TURP) i prostatektomię [44] (populacja zgodna z populacją wnioskowaną dla produktu Adadut®).

Zgodnie z opinią ekspertów, inhibitory 5-alfa reduktazy różnią się od alfa-blokerów przede wszystkim tym, że leczą w sposób przyczynowy, a nie jedynie objawowy. Mechanizm działania ww. grup leków różni się od siebie – alfa-blokery wpływają na zmniejszenie przeszkody podpęcherzowej poprzez relaksację szyi pęcherza moczowego i cewki gruczołu krokowego, podczas gdy inhibitory 5-alfa

reduktazy wpływają na spowolnienie metabolizmu gruczołu krokowego, w tym wzrostu gruczołu krokowego, hamują przemianę testosteronu w czynny wewnątrzkomórkowy dihydrotestosteron poprzez blokowanie enzymu 5-alfa reduktazy. Co więcej, populacja docelowa tych dwóch grup leków różni się od siebie: alfa-blokery są stosowane w II i III stopniu BPH, podczas gdy inhibitory 5-alfa reduktazy mogą być stosowane zarówno w profilaktyce BPH i raka gruczołu krokowego, jak również leczniczo w II-IV stopniu BPH [16]. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz opinią ekspertów, alfa-blokery stosowane są przede wszystkim jako leczenie I rzutu w przypadku umiarkowanych do ciężkich objawów LUTS przy objętości gruczołu krokowego oraz poziomie PSA w normie, podczas gdy inhibitory 5-alfa reduktazy zalecane są, gdy u pacjenta dodatkowo obserwowany jest rozrost gruczołu krokowego (powyżej 30 lub nawet 40 ml) i/lub podwyższony poziom PSA (powyżej 1,4 lub nawet 1,5 µg/ml) [9].

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji uznano, że odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji – dutasterytu, są inne inhibitory 5-alfa-reduktazy. Jedynym inhibitorem 5-alfa-reduktazy refundowanym w Polsce jest finasteryd. **W związku z powyższym przyjęto, że jedynym komparatorem dla dutasterytu w analizowanym wskazaniu będzie finasteryd.**

Komparatory wybrano ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania, populację docelową, finansowanie ze środków publicznych w Polsce. Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach.

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Celem leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest zapobieganie:

- postępu LUTS – częstego oddawania moczu, nagłego parcia na mocz i oddawania moczu w nocy, słabego i przerywanego strumienia moczu,
- wystąpienia AUR i innych powikłań,
- konieczności leczenia chirurgicznego,

oraz minimalizowanie dolegliwości choroby i poprawa jakości życia [8], [9].

W związku z powyższym, w przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oraz zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, za główne punkty końcowe (istotne z klinicznego punktu widzenia) w zakresie skuteczności klinicznej należy uznać:

5. Wyniki zdrowotne (oceniane punkty końcowe)

6.1. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji



- zmianę objętości gruczołu krokowego,
- zmianę nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzoną w skali IPSS lub AUA-SI,
- zmianę maksymalnego przepływu cewkowego (Q<sub>max</sub>),
- ryzyko ostrego zatrzymania moczu,
- ryzyko konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH,
- zmianę stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA),
- zmianę poziomu dihydrotestosteronu (DHT) i testosteronu.

Dodatkowymi, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie skuteczności klinicznej będą punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *Health Related Quality of Life*; HRQoL): jakość życia (QoL).

Natomiast w zakresie profilu bezpieczeństwa – ryzyko:

- wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- wystąpienia jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych,
- wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych,
- wycofania z badania/zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## **6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO**

### **6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI**

Do chwili obecnej Rada Konsultacyjna oraz Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie wydały żadnych stanowisk dotyczących finansowania ze środków publicznych dolutasteridu w monoterapii lub terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu. Prezes



Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego



AOTMiT również nie wydał żadnych rekomendacji w tej sprawie. Nie odnaleziono również żadnych stanowisk ani rekomendacji dla finasterydu (stosowanego w monoterapii lub terapii skojarzonej).

Zidentyfikowano natomiast stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/2011 z dnia 17 stycznia 2011 r., w którym Rada uznała za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Duodart® (dutasteryd+tamsulozyna) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów BPH, zmniejszenie ryzyka AUR i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami BPH. Zdaniem Rady, preparat złożony Duodart® nie wnosi istotnego postępu w terapii pacjentów z BPH, a jego finansowanie wiązałoby się z istotnym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego [7]. W sierpniu 2013 r. ponownie oceniono produkt złożony Duodart® i wydano stanowisko Rady Przejrzystości [37] oraz rekomendację Prezesa AOTMiT [38]. Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Duodart® 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 [37]. Podobnie Prezes AOTMiT rekomenduje objęcie refundacją ww. produktu [38].

## 6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (dutasteryd) oraz komparatora (finasteryd) stosowanych w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Ocena interwencji wnioskowana oraz interwencji alternatywnej wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (październik 2017 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Analizowana interwencja (dutasteryd w monoterapii)	<b>Rekomendacja negatywna [39]</b> dla finansowania dutasterynu w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego z uwagi na niepewne kliniczne korzyści i wysoce niepewną efektywność kosztową.	Lipiec 2009
	Analizowana interwencja (dutasteryd w leczeniu skojarzonym)	<b>Rekomendacja pozytywna [40]</b> dla finansowania dutasterynu w leczeniu skojarzonym z alfa-blokerem, we wskazaniu LUTS z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w przypadku zainicjowania leczenia przez urologa..	Listopad 2009
	Komparator (finasteryd)	Brak rekomendacji.	-
Canadian Agency for Drugs and	Analizowana interwencja	<b>Rekomendacja pozytywna [41]</b> dla finansowania dutasterynu w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu	Styczeń 2005

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Technologies in Health (CADTH)	(dutasteryd w monoterapii)	krokowego, na takich samych zasadach jak finasterydu.	
	Komparator (finasteryd)	Brak rekomendacji.	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Analizowana interwencja (dutasteryd)	Brak rekomendacji.	-
	Komparator (finasteryd)		
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Analizowana interwencja (dutasteryd w monoterapii)	<b>Rekomendacja pozytywna [42]</b> dla finansowania dutasterydu w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	Maj 2003
	Analizowana interwencja (dutasteryd)	Brak rekomendacji.	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Analizowana interwencja (dutasteryd)	Brak rekomendacji.	-
	Komparator (finasteryd)		
Haute Autorité de Santé (HAS)	Analizowana interwencja (dutasteryd w monoterapii)	<b>Rekomendacja pozytywna [62], [63]</b> dla finansowania dutasterydu w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.	Lipiec 2003, czerwiec 2008
	Komparator (finasteryd)	<b>Rekomendacja pozytywna [64], [65]</b> dla finansowania finasterydu w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.	Kwiecień 2007, wrzesień 2012
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Analizowana interwencja (dutasteryd)	Brak rekomendacji.	-
	Komparator (finasteryd)		
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Analizowana interwencja (dutasteryd)	Brak rekomendacji.	-
	Komparator (finasteryd)		

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje dla finansowania dutasterydu w monoterapii w analizowanym wskazaniu, wydane przez kanadyjską agencję CADTH, szkocką SMC oraz francuską HAS. Odnaleziono również jedną pozytywną rekomendację dla finansowania dutasterydu w terapii skojarzonej z alfa-blokerem u pacjentów z analizowanej populacji, wydaną przez australijską agencję PBAC. Agencja ta wydała również negatywną rekomendację dla dutasterydu w monoterapii z uwagi na niepewne korzyści kliniczne i wysoce niepewną kosztową efektywność. Pozostałe organizacje nie opiniowały refundacji dutasterydu. W przypadku komparatora – finasterydu – odnaleziono jedną pozytywną rekomendację dotyczącą jego finansowania ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, wydaną przez francuską HAS.

## **7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE**

### **7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE**

#### **7.1.1. AKTUALNY STATUS REFUNDACYJNY WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI**

Obecnie produkt leczniczy Adadut® nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [4].

Płatnik publiczny obecnie (październik 2017 rok) nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

#### **7.1.2. PROPONOWANY SPOSÓB REFUNDACJI WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII**

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Adadut® w:

- leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego,
- celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Za najodpowiedniejszą strategię refundacyjną dla finansowania produktu leczniczego Adadut® uznano wpisanie na listę A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji leków [43] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Jedyna substancja czynna zaliczona do grona komparatorów dla dutasterydu – finasteryd, której przeznaczenie i skuteczność mogą być zbliżone do ocenianej interwencji, jest w chwili obecnej współfinansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach grupy limitowej 77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy.

Biorąc pod uwagę fakt, że:

- zarówno finasteryd jak i dutasteryd to inhibitory 5-alfa reduktazy [5], [44],
- we wstępnym przeglądzie medycznych baz danych nie odnaleziono jednoznacznych dowodów na różną skuteczność kliniczną lub profil bezpieczeństwa obu substancji [45],
- obie substancje zarejestrowane są w leczeniu i kontroli łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [5], [44],
- wnioskowane wskazanie produktu Adadut® pokrywa się ze wskazaniem refundacyjnym finasterydu [4],

wysoce prawdopodobne jest wpisanie wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej z finasterydem.

[REDACTED]

## 7.2. ASPEKTY KOSZTOWE

### 7.2.1. KOSZT OCENIANEJ INTERWENCJI

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono współfinansowanie produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd, kapsułki 0,5 mg) w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych, w istniejącej grupie limitowej 77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy (por. rozdział 7.1.2.).

[REDACTED]

Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego przerostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego



Tabela 8. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Adadut®.



<sup>1</sup> cena zbytu netto powiększona o podatek VAT równy 8%; <sup>2</sup> urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową równą 5% [43]; <sup>3</sup> cena hurtowa brutto powiększona o marżę detaliczną; <sup>4</sup> limit finansowania w grupie 77.0 wyznacza produkt Penester (finasteryd), EAN: 5909990077267 [4];

[Redacted text]

Wartość DDD dla dutasterydu i jednocześnie zalecana dobową dawkę wynosi 0,5 mg [5], [47]. W związku z powyższym koszt 1 DDD dla płatnika publicznego i pacjenta produktu Adadut® wynosi odpowiednio:

[Redacted text]

Produkt Adadut® podawany jest w monoterapii lub razem z tamsulozyną (0,4 mg) [5]. Tamsulozyna współfinansowana jest ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne i wydawana pacjentowi po uiszczeniu opłaty ryczałtowej. Uwzględniając dane z Komunikatów NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań leków w okresie styczeń-czerwiec 2017 r., obliczono

[Redacted text]

### 7.2.2. KOSZT KOMPparatorÓW

Substancja czynna zaliczona do grona komparatorów – finasteryd, finansowana jest w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych, w grupie limitowej 77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy. W chwili obecnej współfinansowanych ze środków publicznych jest 39 produktów finasterydu, przy czym wszystkie zawierają dawkę 5 mg [4].

Na podstawie danych sprzedażowych z Komunikatów NFZ za okres styczeń-czerwiec 2017 r. [46] oraz informacji o kwocie refundacji i odpłatności pacjenta za poszczególne produkty [4], obliczono średni ważony koszt 1 DDD finasterydu dla płatnika publicznego oraz pacjenta (por. tabela poniżej).

Tabela 9. Koszt 1 DDD finasterydu [4], [46].

Kategoria	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
<b>Koszt 1 DDD dla płatnika publicznego</b>	0,8563 zł	0,5504 zł	0,8720 zł
<b>Koszt 1 DDD dla pacjenta</b>	0,1357 zł	0,1067 zł	0,2375 zł

### 7.2.3. WIELKOŚĆ SPRZEDAŻY UWZGLĘDNIONYCH SUBSTANCJI W UJĘCIU ILOŚCIOWYM

Na podstawie danych z Komunikatów NFZ za 2016 r. oraz za okres styczeń-czerwiec 2017 r. [46] określono wielkość sprzedaży refundowanych preparatów finasterydu. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wielkość sprzedaży finasterydu określona na podstawie danych z Komunikatów NFZ za 2016 r. oraz za okres styczeń-czerwiec 2017 r. [46].

Kategoria	2016 r.	I-VI.2017 r.	2017 r.*
<b>Liczba opakowań</b>	3 460 419	1 760 948	3 521 897
<b>Liczba DDD</b>	130 136 818	67 322 801	134 645 602

\* ekstrapolacja danych z okresu styczeń-czerwiec 2017 r.

Na podstawie liczby sprzedanych DDD w 2016 r. i 2017 r. (ekstrapolacja danych za okres styczeń-czerwiec 2017 r. [46]) oraz przy założeniu dawkowania na poziomie 1 DDD i 100% adherencji pacjenta, obliczono przybliżoną liczbę pacjentów leczonych w 2016 r. i w 2017 r. finasterydem, która wyniosła odpowiednio 356 295 i 368 640. Dokonano również analogicznych oszacowań dla finasterydu (preparaty refundowane i nierefundowane) oraz dutasterydu (preparaty nierefundowane) na podstawie danych sprzedażowych IMS Health Polska. Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Wielkość sprzedaży finasterydu oraz dutasterydu określona na podstawie danych IMS Health Polska za 2016 r. oraz za okres styczeń-czerwiec 2017 r.

Kategoria	2016 r.	I-VI.2017 r.	2017 r.*
<b>Finasteryd</b>			
<b>Liczba opakowań</b>	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Dutasteryd</b>			
<b>Liczba opakowań</b>	████	██	████
██████████	████	████	████

\* ekstrapolacja danych z okresu styczeń-czerwiec 2017 r.

Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

---



## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 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&mt=&my=89&ma=019625> (październik 2017 rok).
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarządzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf) (październik 2017 rok).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (październik 2017 rok).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 roku. Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.87. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2017/87/Journal/4038](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/87/Journal/4038) (październik 2017 rok).
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Adadut®.
- [6] Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Aktualne (2003) wytyczne American Urological Association. <http://www.mp.pl/artykuly/16367,rozpoznawanie-i-leczenie-lagodnego-rozrostu-gruczolu-krokowegoaktualne-2003-wytyczne-american-urological-association>.
- [7] Analiza weryfikacyjna AOTMiT dla produktu Duodart (dutasteryd+tamsulozyna). Nr: AOTM-DS-4350-4/2013.
- [8] Dutkiewicz SA. Współczesne metody leczenia farmakologicznego w urologii. Część II – znaczenie farmakoterapii chorych na łagodny rozrost stercza BPH/LUTS. Lek w Polsce. 2015; 25(8):62-9.
- [9] Szopiński T, Dobruch J, Chłosta PL, Borówka A. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH). Postępy Nauk Medycznych. 2012; XXV(4):362-70.
- [10] Starownik R, Bar K. Łagodny rozrost stercza. Medycyna Rodzinna. 2001; 2:65-8.
- [11] Ostrowski I. Łagodny rozrost stercza - zagadnienia wybrane, część I. Patogeneza i epidemiologia. Przegląd Urologiczny. 2006; 5(39).
- [12] Borkowski A, Sosnowski M, Wolski Z, et al. Rola farmakoterapii skojarzonej w leczeniu BPH i męskich LUTS. Przegląd Urologiczny. 2011; 3(67).
- [13] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja 10, tom I, wydanie 2008. World Health Organization 2009; <http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> (dostęp: październik 2017).
- [14] Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2016 r.). Tabela 04. [www.stat.gov.pl](http://www.stat.gov.pl).
- [15] Verhamme KMC, Dieleman JP, Bleumink GS, et al. Incidence and Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in Primary Care – The Triumph Project. European Urology. 2002; 42:323-8.
- [16] Pastewka K. Łagodny rozrost gruczołu krokowego. Postępy Nauk Medycznych. 2014; s1:33-42.
- [17] Fenter TC, Davis A, Shah MB, et al. Dutasteride vs Finasteride: Assessment of Differences in Acute Urinary Retention Rates and Surgical Risk Outcomes in an Elderly Population Aged ≥65 Years. Am J Manag Care. 2008; 14:154-9.
- [18] Emberton M, Martorana G. BPH: Social Impact and Patient's Perspective. European Urology Supplements. 2006; 5:991-6.
- [19] Praveen R. Benign Prostatic Hyperplasia: Updated Review. Int Res J Pharm. 2013; 4(8):45-51.
- [20] Speakman M, Kirby R, Doyle S, et al. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) – focus on the UK. BJU Int. 2015; 115:508-19.
- [21] van Exel NJA, Koopmanschap MA, McDonnell J, et al. Medical Consumption and Costs during a One-Year Follow-up of Patients with LUTS Suggestive of BPH in Six European Countries: Report of the TRIUMPH Study. European Urology. 2006; 49:92-102.
- [22] Dadej R. Nowoczesne leczenie łagodnego rozrostu stercza w oparciu o analizę publikacji medycznych - medycyna oparta na dowodach. Przegląd Urologiczny. 2012; 1(71).



- [23] Guidelines on the treatment of non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology, 2016. <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.
- [24] GUS, Główny Urząd Statystyczny, <http://stat.gov.pl/podstawowe-dane/> (październik 2017 rok).
- [25] Finnish Medical Society Duodecim. Benign prostatic hyperplasia. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. 2008, Spe 27.
- [26] Juliao A, et al. American Urological Association and European Association of Urology guidelines in the management of benign prostatic hypertrophy: revised. *Curr Opin Urol*. 2012, 22:34-9.
- [27] Sahabudeen WH. BAUS Medical Student Essay Competition: Medical Management of Symptomatic Benign Prostatic Enlargement. *Br J AI Surg Urol*. 2012, 5, 297-301.
- [28] Nickel J. CUA Guideline 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J*. 2010;4(5):310-16.
- [29] Haute Autorite de Sante. Diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. March 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).
- [30] Lower urinary tract symptoms in men: management. NICE, 23 May 2010, updated June 2015.
- [31] Spatafora S, Conti G, Perachino Massimo, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of lower urinary tract symptoms related to uncomplicated benign prostatic hyperplasia in Italy: updated summary. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(7):1715-32.
- [32] Misterek B, Wolski Z. Finasteryd i dutasteryd w leczeniu przeszkody podpęcherzowej chorych z łagodnym rozrostem stercza. *Przegląd Urologiczny*. 2011; 1(65).
- [33] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 kwietnia 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [34] Zarządzenie Nr 37/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-372014dgl,6210.html> (październik 2017 rok).
- [35] Informator o umowach, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?ROK=2006&OW=06> (październik 2017 rok).
- [36] Zarządzenie Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-152014dgl,6066.html> (październik 2017 rok).
- [37] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl).
- [38] Rekomendacja nr 102/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl).
- [39] PBAC. Public Summary Document Avodart.
- [40] PBAC. Public Summary Document Avodart + alpha-antagonist.
- [41] CADTH. CEDAC final recommendation and reasons for recommendation Avodart.
- [42] Scottish Medicines Consortium. Dutasteride (Avodart®) Summary of Recommendation, no 37/03. 9 May 2003.
- [43] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (stan na: październik 2017).
- [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego Finasteryd Teva.
- [45] Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU International*. 2011, 108, 388-94.
- [46] Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [47] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index 2017, [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

- 
- [48] Lin YT, Chou ECL. Assessment of Overactive Bladder (OAB) – Symptom Score. *Incont Pelvic Floor Dysfunct.* 2009, 3(Suppl 1):9-14.
- [49] Angalakuditi M, Seifert RF, Hayes RP, et al. Measurement properties of the benign prostatic hyperplasia impact index in tadalafil studies. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2010, 8:131.
- [50] Fourcade RO, Lacoïn F, Roupret M, et al. Outcomes and general health-related quality of life among patients medically treated in general daily practice for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 2012, 30:419–26.
- [51] Kok ET, McDonnell J, Stolk EA, et al. The Valuation of the International Prostate Symptom Score (IPSS) for Use in Economic Evaluations. *European Urology.* 2002, 42:491-7.
- [52] Schulz MW, Chen J, Woo HH, et al. A Comparison of Techniques for Eliciting Patient Preferences in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *The Journal of Urology.* 2002, 168:155-9.
- [53] Analiza weryfikacyjna AOTMiT dla produktu Urorec (syłodosyna). Nr: OT.4350.2.2016.
- [54] Załącznik do [49]: <https://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1477-7525-8-131-S2.PDF>.
- [55] Analiza weryfikacyjna dla produktu Betmiga. Nr: AOTM-OT-4350-32/2014.
- [56] Szłaga M. Uroflowmetria w praktyce. *Przegląd Urologiczny.* 2013, 5(81).
- [57] Dybowski B. Ostre zatrzymanie moczu w BPH – postępowanie zachowawcze. *Przegląd Urologiczny.* 2007, 2(42).
- [58] Kocznur K. Postępowanie w przypadku całkowitego i częściowego zatrzymania moczu. *Przegląd Urologiczny.* 2010, 3(61):67.
- [59] Kocznur K. Minimalnie inwazyjne metody leczenia łagodnego rozrostu stercza. *Przegląd Urologiczny.* 2010, 3(61):60.
- [60] Analiza weryfikacyjna dla produktu Vesicare – Analiza problemu decyzyjnego. Zlecenie 122/2015 AOTM.
- [61] PBAC. Public Summary Document Duodart.
- [62] Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avodart. 2003.
- [63] Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avodart. 2008.
- [64] Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Chibro-Proscar. 2007.
- [65] Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Chibro-Proscar. 2012.
- [66] Małkiewicz B. Przegląd epidemiologiczny metod diagnostyki i leczenia łagodnego rozrostu stercza na terenie Polski. Program MOTO-BIP/PM\_L\_0257/.

## 9. SPIS TABEL

Tabela 1. Najczęściej występujące objawy i dolegliwości towarzyszące BPH [9].	16
Tabela 2. Międzynarodowa skala punktowa objawów towarzyszących chorobom gruczołu krokowego (IPSS) / AUA-SI i ocena jakości życia [10].	20
Tabela 3. Nasilenie dolegliwości u chorych na BPH, na podstawie indeksu IPSS QoL [7].	21
Tabela 4. Kwestionariusz OABSS [55], [60].	22
Tabela 5. Kwestionariusz BII [49], [54].	23
Tabela 6. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (październik 2017 rok).	33
Tabela 7. Ocena interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (październik 2017 rok).	41
Tabela 8. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Adadut®.	45
Tabela 9. Koszt 1 DDD finasterydu [4], [46].	46
Tabela 10. Wielkość sprzedaży finasterydu określona na podstawie danych z Komunikatów NFZ za 2016 r. oraz za okres styczeń-czerwiec 2017 r. [46].	46
Tabela 11. Wielkość sprzedaży finasterydu oraz dutasteryd określona na podstawie danych IMS Health Polska za 2016 r. oraz za okres styczeń-czerwiec 2017 r.	46

## 10. ANEKS

### 10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ADADUT®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) [5].

#### Postać farmaceutyczna

Kapsułka miękka.

Kapsułki miękkie produktu leczniczego Adadut to podłużne, miękkie kapsułki żelatynowe (ok. 16,5 x 5,6 mm) koloru jasnożółtego, wypełnione przezroczystym płynem.

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy testosteronu.

Kod ATC: G04CB02.

#### Mechanizm działania

Dutasteryd zmniejsza stężenie dihydrotestosteronu (DHT) w surowicy poprzez hamowanie obu typów izoenzymów (1 i 2) 5 $\alpha$ -reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu.

#### *Wpływ na DHT i (lub) testosteron:*

Wpływ dobowych dawek dutasterydu na zmniejszenie stężenia DHT jest uzależniony od stosowanej dawki produktu leczniczego i obserwowany w ciągu 1 - 2 tygodni (zmniejszenie odpowiednio o 85% i 90%). W grupie z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego przyjmujących dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę, średnie zmniejszenie stężenia DHT w surowicy w pierwszym roku wyniosło 94%, a w drugim 93%. Równocześnie obserwowano jednakowe, 19% zwiększenie stężenia testosteronu w pierwszym i drugim roku.

#### *Wpływ na objętość gruczołu krokowego:*

Już po upływie 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia dutasterydem obserwowano znamienne zmniejszenie objętości gruczołu krokowego, które postępowało w kolejnych 24 miesiącach (p <0,001). W 12 miesiącu stosowania dutasterydu uzyskano zmniejszenie objętości gruczołu krokowego o 23,6% (z 54,9 ml na początku leczenia do 42,1 ml) w porównaniu ze zmniejszeniem o 0,5% (z 54 ml do 53,7 ml) w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Równocześnie obserwowano znamienne (p <0,001) zmniejszanie objętości strefy przejściowej gruczołu krokowego już po 1 miesiącu i postępujące przez 24 miesiące, które w 12 miesiącu wyniosło średnio 17,8% (z 26,8 ml do 21,4 ml) w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd w porównaniu ze zwiększeniem o 7,9% (z 26,8 ml do 27,5 ml) w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Zmniejszenie objętości gruczołu krokowego stwierdzone w

Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego



pierwszych dwóch latach podczas badań z podwójnie ślełą próbą, utrzymywało się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej. Zmniejszenie wymiarów gruczołu krokowego doprowadziło do złagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności leczenia zabiegowego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

### Wskazania do stosowania

Produkt Adadut jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego,
- zmniejszeniu ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

### Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Adadut można stosować w monoterapii lub razem z tamsulozyną (0,4 mg), produktem leczniczym blokującym receptory  $\alpha$ .

Zalecana dawka produktu leczniczego Adadut (0,5 mg) przyjmowana doustnie, raz na dobę. Kapsułki należy połykać w całości, nie należy ich rozgryzać ani otwierać, ponieważ kontakt z zawartością kapsułki może powodować podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Kapsułki można zażywać zarówno z posiłkiem, jak i niezależnie od posiłku. Pierwsze działanie lecznicze może wystąpić we wczesnym okresie stosowania, jednak może upłynąć do 6 miesięcy od początku leczenia zanim osiągnięta zostanie skuteczność terapeutyczna. Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

### Szczególne grupy pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dutasteredu. Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasteredu, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie dutasteredu jest przeciwwskazane.

### Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Adadut jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u kobiet, dzieci i młodzieży,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę (może zawierać olej sojowy). Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

#### Specjalne środki ostrożności

Terapię skojarzoną należy zalecać wyłącznie po starannej analizie stosunku korzyści do ryzyka, ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka działań niepożądanych (w tym niewydolności serca), oraz po rozważeniu wszystkich opcji terapeutycznych, w tym również monoterapii.

#### Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów, Polska.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: 23 969.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

08.05.2017.

## **10.2. CHARAKTERYSTYKA KOMPARATORA**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Finasteryd TEVA® (finasteryd) [44].

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy testosteronu.

Kod ATC: G04CB01.

#### Mechanizm działania

Finasteryd jest syntetycznym 4-azasteroidem, specyficznym kompetycyjnym inhibitorem wewnątrzkomórkowego enzymu 5-alfa-reduktazy typu II. Enzym ten przekształca testosteron do silniejszego hormonu androgennego – dihydrotestosteronu (DHT). Prawidłowe funkcjonowanie i wzrost gruczołu krokowego, jak również przebieg procesu rozrostowego zależą od przemiany

testosteronu do DHT. Finasteryd nie wykazuje powinowactwa do receptora androgennego. Badania kliniczne wykazują szybkie zmniejszenie wartości DHT w surowicy o 70%, co prowadzi do zmniejszenia objętości gruczołu krokowego. Po 3 miesiącach objętość gruczołu zmniejsza się o około 20% i proces ten postępuje osiągając około 27% po 3 latach. Wyraźne zmniejszenie następuje w strefie obwodowej bezpośrednio otaczającej cewkę moczową. Pomiaru urodynamiczne również potwierdziły znaczące zmniejszenie napięcia mięśnia wypieracza moczu w wyniku zmniejszenia niedrożności. Znaczącą poprawę maksymalnego tempa przepływu moczu oraz złagodzenie objawów uzyskuje się po kilku tygodniach w porównaniu ze stanem z początku leczenia. Różnice w stosunku do placebo zostały udokumentowane po odpowiednio 4 i 7 miesiącach. Wszystkie parametry skuteczności zostały utrzymane podczas 3-letniego okresu obserwacji.

#### Wskazania do stosowania

Finasteryd jest wskazany w leczeniu i kontroli łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w celu:

- zmniejszenia rozmiarów powiększonego gruczołu krokowego, poprawy przepływu moczu i złagodzenia objawów związanych z BPH,
- zmniejszenia częstości występowania ostrego zatrzymania moczu i potrzeby operacji chirurgicznej, włączając w to przezcewkową resekcję gruczołu krokowego (ang. TURP) i prostatektomię.

Finasteryd powinien być stosowany u pacjentów z powiększonym gruczołem krokowym (objętość gruczołu krokowego powyżej 40 ml).

#### Dawkowanie i sposób podawania

Stosować doustnie.

Zalecana dawka wynosi jedną tabletkę 5 mg na dobę, przyjmowaną z pokarmem lub bez. Tabletkę musi być połykana w całości i nie można jej dzielić ani kruszyć. Pomimo możliwości wystąpienia poprawy klinicznej w krótkim czasie, leczenie może być konieczne przez okres co najmniej 6 miesięcy, aby obiektywnie ocenić czy nastąpiła poprawa.

#### Szczególne grupy pacjentów.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Brak jest dostępnych danych na temat stosowania produktu leczniczego u pacjentów z niewydolnością wątroby.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek (klirens kreatyniny mniejszy nawet niż 9 ml/min), ponieważ w badaniach farmakokinetycznych nie wykazano wpływu niewydolności nerek na wydalanie finasterydu. Nie prowadzono badań dotyczących finasterydu u pacjentów hemodializowanych.

### *Podeszły wiek*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki pomimo, że w badaniach farmakokinetycznych wykazano pewne spowolnienie wydalania finasterydu u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na finasteryd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę. Finasteryd nie jest wskazany do stosowania ani u kobiet, ani u dzieci.

### Specjalne środki ostrożności

- Pacjenci z dużą objętością moczu zalegającego i (lub) ze znacznie zmniejszonym przepływem moczu muszą być uważnie obserwowani pod kątem uropatii zaporowej.
- Należy rozważyć konsultację urologa u pacjentów leczonych finasterydem.
- Przed rozpoczęciem leczenia finasterydem należy wykluczyć zatrzymanie moczu spowodowane rozrostem trójpłatowym gruczołu krokowego.
- Brak doświadczeń w leczeniu pacjentów z niewydolnością wątroby. Zalecana jest ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ finasteryd jest metabolizowany w wątrobie i jego stężenie w osoczu może być zwiększone u takich pacjentów.
- Podczas badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek zanotowano u mężczyzn przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg, raka piersi. Lekarz prowadzący powinien poinstruować pacjentów o niezwłocznym informowaniu w razie stwierdzenia zmian w tkance piersiowej, takich jak: guzki, ginekomastia, ból lub wydzielina z sutka.
- Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni zażywać tego leku.

### Działania niepożądane:

Działania niepożądane zazwyczaj występują na początku leczenia i u większości pacjentów są przemijające w trakcie leczenia.

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Senność.

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): wysypka.

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ): świąd, pokrzywka.



Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

---



#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ): reakcje nadwrażliwości takie jak obrzęk twarzy i warg.

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): impotencja.

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zmniejszone libido, zmniejszona objętość ejakulatu, zaburzenia ejakulacji, tkliwość i (lub) powiększenie piersi u mężczyzn.

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): ból jąder.

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): wydzielina z piersi u mężczyzn, guzki w piersiach.

Dodatkowo, następujące działania niepożądane zostały odnotowane podczas badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek: rak piersi u mężczyzn.

### 10.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMiT

#### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Dutasteryd (Adadut®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	03-10-2017

#### Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<b>2.1.2. Etiologia i patogenezę</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odciążenia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.

<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.4. oraz rozdz. 7.2.3.
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 10.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 10.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 10.1.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 10.1.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 10.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 7.1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 10.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 10.1.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu</i>	Tak, rozdz. 7.1.

<i>wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.6. oraz rozdział 2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej</b> oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• <i>rejstry?</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.