



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

UZUPEŁNIENIE

Kraków, marzec 2018

W odpowiedzi na pismo numer OT.4330.2.2018.AR.2 z dnia 09.02.2018 dotyczące niezgodności odnośnie analiz dotyczących wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Adadut przesyłamy wyjaśnienia w sprawie wskazanych niezgodności.

Komentarz dotyczący niezgodności numer 1

W strategii wyszukiwania wystąpił błąd w postaci literówki w jednej z kwerend, jednak nie wpłynął on w żaden sposób na końcowe wyniki przeszukiwania, z uwagi na wykorzystanie synonimów zawartych w Emtree i MeSH (poniżej podano wyniki wyszukiwania w głównych bazach uwzględniające wprowadzoną poprawkę – różnice w wynikach wyszukiwania pomiędzy poprzednim i zaktualizowanym wyszukiwaniem wynikają z upływu 5 miesięcy czasu od momentu pierwotnego przeszukania baz danych (18 wrzesień 2017 vs 16 luty 2018).

Tabela 1. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (data wyszukiwania: 16.02.2018 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	Benign Prostatic Hyperplasia OR Benign Prostate Hyperplasia OR Benign Prostatic Hypertrophy OR Benign Prostate Hypertrophy OR Benign Prostatic Hypertrophia OR Benign Prostate Hypertrophia ^{1,3} benign AND prostatic AND ('hyperplasia'/exp OR hyperplasia) OR benign AND ('prostate'/exp OR prostate) AND ('hyperplasia'/exp OR hyperplasia) OR benign AND prostatic AND ('hypertrophy'/exp OR hypertrophy) OR benign AND ('prostate'/exp OR prostate) AND ('hypertrophy'/exp OR hypertrophy) OR benign AND prostatic AND ('hypertrophia'/exp OR hypertrophia) OR benign AND ('prostate'/exp OR prostate) AND ('hypertrophia'/exp OR hypertrophia) ²	26 372	20 853	2 278
#2	Prostatic Hyperplasia OR Prostate Hyperplasia OR Prostatic Hypertrophy OR Prostate Hypertrophy OR Prostate Hypertrophia OR Prostatic Hypertrophia ^{1,3} prostatic AND hyperplasia OR prostate AND hyperplasia OR prostatic AND hypertrophy OR prostate AND hypertrophy OR prostate AND hypertrophia OR prostatic AND hypertrophia ²	27 112	27	2 826
#3	BPH ^{1,3} bph ²	10 576	18 086	1 390
#4	Adenofibromyomatosis OR Prostatic Adenomas OR Prostatic Adenoma ^{1,3} adenofibromyomatosis OR prostatic AND adenomas OR prostatic AND adenoma ²	26 014	2 063	119
#5	Prostate Enlargement OR Prostate Gland Hypertrophy ^{1,3}	3 757	1 984	240

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	prostate AND enlargement OR prostate AND gland AND hypertrophy ²			
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	30 047	29 900	3 023
Interwencja wnioskowana (dutasteryd)				
#7	Dutasteride ^{1,2,3}	841	2 561	291
#8	Adadut ^{1,2,3}	0	0	0
#9	Adadut OR Avolve OR Duagen ^{1,2,3}	843	273	23
#10	17beta-N-(2,5-bis(trifluoromethyl))phenyl-carbamoyl-4-aza-5alpha-androst-1-en-3-one OR 17beta n [2, 5 bis (trifluoromethyl) phenylcarbamoyl] 4 aza 5alpha androst 1 en 3 one OR n [2, 5 bis (trifluoromethyl) phenyl] 3 oxo 4 aza 5alpha androst 1 ene 17beta carboxamide ¹	1	-	-
#11	GG 745 OR GG-745 OR GG745 ^{1,3} gg AND 745 OR 'gg 745' OR gg745 ²	841	68	12
#12	GI198745 OR GI 198745 OR GI 198745x OR GI198745x ^{1,3} gi198745 OR gi AND 198745 OR gi AND 198745x OR gi198745x ²	43 421	1	2
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12¹ #7 OR #8 OR #9 OR #11 OR #12^{2,3}	43 423	2 617	303
Komparator – interwencja opcjonalna (finasteryd)				
#14	Finasteride ^{1,2,3}	2 916	7 418	600
#15	MK-906 OR MK 906 OR MK906 ^{1,3} 'mk 906' OR mk AND 906 OR mk906 ²	2 924	213	25
#16	I 652931 OR I652931 ^{1,3} I AND 652931 OR I652931 ²	1	3	0
#17	MK 0906 OR MK0906 ^{1,3} mk AND 0906 OR mk0906 ²	4	9	0
#18	Alocare OR Andozac OR Finastar OR Finastid OR Fincar OR Finired OR Finpro OR Fistrin OR Foliars OR Frosst OR Genaprost OR Harifin ^{1,3} alocare OR andozac OR finastar OR finastid OR fincar OR finired OR finpro OR fistrin OR foliars OR frosst OR genaprost OR harifin ²	814	3 183	56
#19	Chibro-Proscar OR Chibro Proscar ^{1,3} 'chibro proscar' OR chibro AND proscar ²	2 916	18	0
#20	Lipha Brand of Finasteride OR MSD Brand of Finasteride ^{1,3} lipha AND brand AND of AND finasteride OR msd AND brand AND of AND finasteride ²	0	0	0
#21	Propecia OR Propeshia OR Proscar OR Eucoprost ^{1,3} propecia OR propeshia OR proscar OR eucoprost ²	2 928	903	46
#22	Merck Frosst Brand 1 of Finasteride OR Merck Sharp and Dohme Brand 1 of Finasteride OR Merck Brand 1 of Finasteride OR Merck Frosst Brand 2 of Finasteride OR Merck Sharp and Dhome Brand 2 of Finasteride OR Merck Brand 2 of Finasteride MSD Chibropharm Brand of Finasteride ^{1,3} merck AND frosst AND brand AND 1 AND of AND finasteride OR merck AND sharp AND dohme AND brand AND 1 AND of AND finasteride OR merck AND brand AND 1 AND of AND finasteride OR merck AND frosst AND brand AND 2 AND of AND finasteride OR merck AND sharp AND dhome AND brand AND 2 AND of AND	0	0	0

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	finasteride OR merck AND 2 AND msd AND chibropharm AND brand AND of AND finasteride ²			
#23	Cahill May Roberts Brand of Finasteride OR Frosst Iberica Brand of Finasteride ^{1,3} cahill AND may AND roberts AND brand AND of AND finasteride OR frosst AND iberica AND brand AND of AND finasteride ²	0	0	0
#24	n (2 methyl 2 propyl) 3 oxo 4 aza 5alpha androst 1 ene 17beta carboxamide OR n tert butyl 3 oxo 4 aza 5alpha androst 1 ene 17beta carboxamide ^{1,3} n AND methyl AND 2 AND propyl AND 3 AND oxo AND 4 AND aza AND 5alpha AND androst AND 1 AND ene AND 17beta AND carboxamide OR n AND tert AND butyl AND 3 AND oxo AND 4 AND aza AND 5alpha AND androst AND 1 AND ene AND 17beta AND carboxamide ²	1	0	0
#25	Nasterol OR Pilus OR Pro-cure OR Prohair ^{1,3} nasterol OR pilus OR 'pro cure' OR prohair ²	10 001	4 688	17
#26	Prosh OR Prostacare OR Prostacom OR Prostide OR Prostop ^{1,3} prosh OR prostacare OR prostacom OR prostide OR prostop ²	5	22	0
#27	Reprostom OR Symasteride OR Tensen OR Uromedin ^{1,3} reprostom OR symasteride OR tensen OR uromedin ²	122	168	1
#28	YM 152 OR YM152 ^{1,3} ym AND 152 OR ym152 ²	18	139	28
#29	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	13 895	15 715	717
Intwercja wnioskowana (dutasteryd) vs komparator (finasteryd) - badania pierwotne				
#30	#13 AND #29	367	1 428	66
#31	#30 AND #6	185	631	43
#32	#31**	49	46	33
#33	#32^	44	43	-
Intwercja wnioskowana (dutasteryd) - opracowania wtórne				
#34	#6 AND #13	442	994	147
#35	#34*	100	76	12
#36	#35^	89	76	-
Intwercja wnioskowana (dutasteryd) – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)				
#37	#6 AND #13	442	994	137
#38	#37**	135	115	128
#39	#38^	120	110	-

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, Word variations have been searched; **zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: English, Polish.

Komentarz dotyczący niezgodności numer 2

Badanie Maeda 2018 zostało opublikowane online na stronie czasopisma *International Journal of Urology* 3 października 2017 roku, nie jest to jednak jednoznaczne z włączeniem go w tym samym terminie do zasobów baz danych, co może tłumaczyć brak zidentyfikowania referencji Maeda 2018 w

przeprowadzonym wyszukiwaniu. Zaktualizowana analiza kliniczna została uzupełniona o wyniki badania Maeda 2018 (rozdz. 14.6, str. 179-180 oraz 190-191). W ramach tego badania klinicznego nie przedstawiono wyników dla porównania dutasterydu z finasterydem (badanie bez grupy kontrolnej) i z tego powodu nie zostało ono uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Komentarz dotyczący niezgodności numer 3

Referencja Li 2013 jest artykułem opublikowanym w języku chińskim, w złożonej dokumentacji opierano się na wynikach przedstawionych w anglojęzycznym abstrakcie, który został dołączony do zaktualizowanej bibliografii.

Komentarz dotyczący niezgodności numer 4

W ramach analizy założono refundację ceny wnioskowanej technologii w ramach grupy 77.0 (zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji leków). W grupie tej limit wyznaczał preparat finasterydu Penester 5 MG, 30 kaps.

Refundacja we wspólnej grupie limitowej przy braku zmiany leku wyznaczającego limit oznacza, że koszt wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ nie będzie zależał od ceny zbytu netto jeżeli ta cena będzie wyższa od ceny leku wyznaczającego limit skorygowanej o liczbę DDD. Uwzględniając ceny wnioskowanej technologii wyższe od [REDAKTOWANE] tj. wyższe od cen wnioskowanej technologii równej cenie leku wyznaczającego limit po korekcie względem różnicy w liczbie DDD w opakowaniu, otrzymamy taki sam koszt leku z perspektywy NFZ. Jest to zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji leków (dokładnie: ust. 9).

Podsumowując, wartość punktowa progowej ceny zbytu netto z perspektywy NFZ dla w/w warunków nie istnieje i nie może być poddana walidacji w przypadku kalkulacji cen wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami ustawy o refundacji. Z tego powodu w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono estymację przedziałową progowej ceny zbytu netto wskazując dolną granicę tego przedziału (górną granicą to nieskończoność).

Jest to zgodne z podejściem analityków AOTMiT prezentowanych w wielu analizach weryfikacyjnych (z reguły wówczas stwierdzone zostaje: cena progowa nie istnieje / limit wyznacza inny lek).

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy wrażliwości uwzględniono refundację ceny wnioskowanej technologii w ramach osobnej grupy limitowej (scenariusz DSA 04). W ramach tego scenariusza analizy wrażliwości podano estymacje punktowe progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii wynoszące [REDAKTOWANE]

Analizę ekonomiczną zaktualizowano o nowe obwieszczenie Ministra Zdrowia¹ i nowy komunikat DGL NFZ² (poniżej przedstawiono wyniki po aktualizacji).

W ramach analizy założono refundację ceny wnioskowanej technologii w ramach grupy 77.0 (zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji leków). W grupie tej limit wyznaczał preparat finasterydu Penester® 5 mg, 30 kaps., a od 1 marca br. – preparat Adaster® 5 mg, 90 tabl.

Refundacja we wspólnej grupie limitowej przy braku zmiany leku wyznaczającego limit oznacza, że koszt wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ nie będzie zależał od ceny zbytu netto, jeżeli ta cena będzie wyższa od ceny leku wyznaczającego limit skorygowanej o liczbę DDD. Uwzględniając ceny wnioskowanej technologii wyższe od [REDAKTOWANO] tj. wyższe od cen wnioskowanej technologii równej cenie leku wyznaczającego limit (Adaster® 5 mg, 90 tabl) po korekcie względem różnicy w liczbie DDD w opakowaniu, otrzymamy taki sam koszt leku z perspektywy NFZ. Jest to zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji leków (dokładnie: ust. 9).

Tym samym estymacja punktowa progowej ceny zbytu netto z perspektywy NFZ dla w/w warunków nie istnieje. Każda wartość ceny dla w/w warunków nie może być poddana walidacji w przypadku kalkulacji cen wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami ustawy o refundacji, tj. żadna cena wyższa od [REDAKTOWANO] od [REDAKTOWANO] nie pozwoli na oszacowanie ICER na poziomie proggu opłacalności, jeżeli wyznaczanie kosztu wnioskowanej technologii będzie zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Z tego powodu w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono estymację przedziałową progowej ceny zbytu netto wskazując dolną granicę określonego przedziału (górną granicą to nieskończoność).

Powyższe zgodne jest z podejściem analityków AOTMiT prezentowanych w wielu analizach weryfikacyjnych (z reguły wówczas stwierdzone zostaje po prostu: cena progowa nie istnieje / limit wyznacza inny lek).

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy wrażliwości uwzględniono refundację ceny wnioskowanej technologii w ramach osobnej grupy limitowej (scenariusz DSA 04). W ramach tego scenariusza analizy wrażliwości podano estymacje punktowe progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii wynoszące: [REDAKTOWANO]

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13)

² Komunikat DGL NFZ z 23-02-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do listopada 2017 r.; www.nfz.gov.pl