

## Rekomendacja nr 32/2018

z dnia 13 kwietnia 2018 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 90 kaps., Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 30 kaps., we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 90 kaps., kod EAN: 5909991328702,
- Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 30 kaps., kod EAN: 5909991328696,

we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Oceniana technologia należy do grupy leków inhibitory 5-alfa reduktazy, które są wymieniane w wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów jako opcja terapeutyczna, zalecana w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia - BPH) lub w powiązanim z BPH leczeniu dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms – LUTS) u mężczyzn. Większość odnalezionych wytycznych rekomenduje stosowanie dutasterydu na równi z finasterydem, uznając je za leki o podobnej skuteczności i zbliżonym profilu bezpieczeństwa. Jedynie japońskie wytyczne z 2016 r. preferują stosowanie dutasterydu.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej, opartej na kilku randomizowanych badaniach, wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść dutasterydu w porównaniu z finasterydem dla punktu końcowego oceniającego zmiany nasilenia objawów i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych w skali IPSS/AUA-SI (Ravish 2007 i Li 2013 – DUT i FIN stosowane w monoterapii oraz Mohanty 2006 – DUT i FIN stosowane w terapii skojarzonej z tamsulozyną). Jednak należy podkreślić, że w przypadku monoterapii zaobserwowane

różnice pomiędzy DUT i FIN nie były istotne klinicznie, zaś w przypadku duoterapii zaobserwowana różnica osiągnęła istotność kliniczną dopiero w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Z kolei dla punktu końcowego oceniającego zmianę maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) odnotowano istotną statystycznie przewagę DUT nad FIN w monoterapii (Ravish 2007) oraz w duoterapii, po dłuższym okresie obserwacji, tj. 6 m-cy (Mohanty 2006). W przypadku oceny jakości życia odnotowano zmniejszenie dolegliwości wynikających z BPH względem stanu wyjściowego w obu analizowanych grupach tj. DUT i FIN (Ravish 2007). Redukcja ww. dolegliwości była większa w grupie DUT w porównaniu z FIN, jednakże nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej wyników.

W badaniach dotyczących skuteczności praktycznej DUT stosowanego w monoterapii wykazano istotne statystycznie różnice względem wartości wyjściowych w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS (Desgrandchamps 2006, Matsukawa 2014, Shigehara 2016). Jednak należy zwrócić uwagę, że w badaniu Shigehara 2016 zaobserwowana różnica względem stanu wyjściowego była istotna klinicznie tylko w przypadku chorych, u których podczas leczenia dutasterydem wykazano redukcję gruczołu krokowego <5%.

Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy DUT i FIN. Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych odnotowano impotencję, spadek libido, infekcje układu oddechowego, bóle głowy, zawroty głowy oraz bóle mięśniowo-szkieletowe.

Należy podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami. Głównym czynnikiem, który wpływa na wiarygodność wnioskowania jest niska jakość badań włączonych do przeglądu. Badania uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii nie opisują w pełni populacji pacjentów uczestniczących w badaniach. W części badań nie podawano wartości wyjściowych dla ocenianych punktów końcowych, liczebności pacjentów czy też informacji o bezpieczeństwie stosowania ocenianej technologii medycznej. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia oraz przedstawione wyniki badań, dutasteryd stosowany w mono- i duoterapii wykazuje skuteczność w leczeniu BPH, aczkolwiek nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie jego wyższości nad wybranym komparatorem – finasterydem.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że oceniana technologia była dominująca z perspektywy płatnika publicznego i opłacalna w porównaniu z finasterydem z perspektywy pacjenta (ICUR<134 514 zł/QALY). Jednakże należy zwrócić uwagę, że jednym z parametrów będących przedmiotem analizy, obarczonych dużą niepewnością, jest odsetek pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, u których prawdopodobnie DUT będzie bezpłatny, podobnie jak obecnie FIN. Przyjęcie odsetka pacjentów na podstawie danych NFZ zmienia wnioskowanie i powoduje, że DUT przestaje być terapią dominującą (ICUR wynosi                     ).

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii we wszystkich analizowanych wskazaniach może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, spadek wydatków NFZ o ok. 290 tys. zł w I roku oraz ok. 443 tys. zł w II roku refundacji. Natomiast z perspektywy świadczeniobiorcy, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adadut, spowoduje wzrost wydatków o ok. 5,8 mln zł oraz 9,1 mln zł w kolejnych latach analizy.

W większości odnalezionych rekomendacji refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do finansowania ocenianej technologii w leczeniu pacjentów z BPH zwracając uwagę na neutralny

koszt leczenia i skuteczność przynajmniej tak wysoką, jak w przypadku stosowania innych inhibitorów 5- $\alpha$ -reduktazy. Jedyna negatywna australijska rekomendacja z 2009 r. odnosi się do stosowania dutasterydu w monoterapii w analizowanym wskazaniu i wskazuje na niepewne korzyści i wątpliwą efektywność kosztową ocenianego leku.

W ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, prawdopodobny jest duży wzrost obciążenia finansowego pacjentów w razie akceptacji propozycji 30% poziomu odpłatności przy proponowanej cenie leku. Należy mieć na uwadze, że wnioskodawca musiałby obniżyć cenę kilkukrotnie, aby pacjent płacący 30% za dutasteryd (z uwzględnieniem płatności ponad limit finansowania) ponosił podobny koszt, co w przypadku finasterydu, który dostępny jest na ryczałt. Wobec powyższego, zasadnym rozważenia byłoby przyjęcie analogicznego sposobu finansowania dla leków FIN i DUT stosowanych w tym samym wskazaniu.

Dodatkowo, można rozważyć zaproponowanie przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka z uwagi na niepewność oszacowania liczebności populacji docelowej i udziałów w rynku dutasterydu po objęciu go finansowaniem ze środków publicznych.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 90 kaps., kod EAN: 5909991328702, proponowana cena zbytu netto [redacted] zł;
- Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 30 kaps., kod EAN: 5909991328696, proponowana cena zbytu netto [redacted] zł.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Proponowany poziom odpłatności dla pacjenta – 30%. Wnioskowano o wpisanie ocenianej technologii do istniejącej grupy grupy limitowej 77.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy. Nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia BPH) (kod ICD-10: N40 – rozrost gruczołu krokowego) polega na przeroście elementów gruczołowych i zrębu strefy przejściowej. U prawie wszystkich mężczyzn w wieku powyżej 40 lat gruczoł krokowy powiększa się hiperplastycznie. Oprócz wieku, główną przyczyną BPH jest androgen – testosteron. Hormon ten jest wydzielany zarówno przez jądra, jak i przez gruczoły nadnerczowe i jest przekształcany przez enzym 5 $\alpha$ -reduktazę do postaci znacznie bardziej aktywnego dihydrotestosteronu (DHT), który jest odpowiedzialny za stymulowanie tkanki gruczołowej gruczołu krokowego do przerostu. Najczęstszymi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są częstomocz dzienny i nocny, zwężenie strumienia moczu i wydłużenie czasu mikcji. Nierzadko występuje gwałtowne parcie na pęcherz. Niektórzy chorzy mają uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego. Do całkowitego zatrzymania moczu może dojść w każdym okresie choroby.

Częstość występowania łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest duża. Szacuje się, że BPH, z histopatologicznego punktu widzenia, występuje u ok. 50% mężczyzn w wieku do 60 lat i 90% mężczyzn w wieku do 85 lat. Nasilenie dolegliwości związanych z oddawaniem moczu zwiększa się wraz z wiekiem. Uciążliwe objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms LUTS), o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, występują u około połowy mężczyzn, u których stwierdza się zmiany histologiczne o typie BPH.

Według danych NFZ w latach: 2015, 2016 i 2017 (dane za 2017 r. mogą być niepełne) odnotowano odpowiednio 1 039 983, 1 064 203 oraz 968 848 pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż. z rozpoznaniem ICD-10 N40 (rozrost gruczołu krokowego), w tym w poszczególnych latach – 307 257, 319 938 oraz 293 581 pacjentów w wieku powyżej 75 r.ż. Przy czym należy podkreślić, że rozpoznanie wg kodu ICD-10 N40 obejmuje populację szerszą niż wnioskowana. Zatem nie jest możliwe wyodrębnienie pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego na podstawie danych NFZ.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego liczebność populacji docelowej, u której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją, nie powinna przekroczyć 30 tys. pacjentów rocznie.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne, wśród alternatywnych opcji leczenia BPH, w grupie leków inhibitory 5-alfa reduktazy (5-ARI), wymieniają finasteryd. Ponadto rekomendacje wskazują na leki z innych grup: m.in. alfa-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna, silodosina), leki antycholinergiczne oraz terapię skojarzoną (alfa-blokery w skojarzeniu z 5-alfa reduktazą, alfa-blokery w skojarzeniu z lekami antycholinergicznymi).

Ekspert kliniczny wśród opcji terapeutycznych, aktualnie stosowanych w ocenianym wskazaniu, wymienia finasteryd.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), obecnie, w Polsce, w leczeniu BPH ze środków publicznych finansowane są substancje w ramach grup limitowych: 76.0 – Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne (alfuzosinum, doxazosinum, tamsulosinum, terazosinum) oraz 77.0 – Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy (finasteridum).

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, że w 2017 r. produkty lecznicze z ww. grup zrefundowano ogółem u prawie 1,9 mln pacjentów. Udział poszczególnych grup leków wynosił odpowiednio 73% w przypadku alfa-blokerów oraz 27% dla inhibitorów 5-alfa reduktazy. Należy również zwrócić uwagę, że u niemal 90% pacjentów stosujących finasteryd, zrefundowano również alfa-bloker.

Wnioskodawca jako komparator dla dutasterydu wskazał finasteryd. Wybór komparatora należy uznać za właściwy, ponieważ finasteryd jest jedynym refundowanym w Polsce lekiem z grupy inhibitorów 5-alfa reduktazy.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Substancja czynna 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Adadut jest zarejestrowany we wskazaniach:

- Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia BPH);
- Zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Adadut jest węższe od wskazania rejestracyjnego, tj. obejmuje wyłącznie leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Jednocześnie zgodnie z zapisami w zleceniu Ministra Zdrowia lek Adadut miałby być finansowany we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Taka kategoria dostępności

refundacyjnej oznacza, że w przypadku wskazań refundacyjnych, dla których nie określono dokładnie żadnych ograniczeń m.in. w stosunku do populacji, stanu chorobowego czy wieku, takie wskazanie należy potraktować jako dotyczące całej populacji pacjentów, u której zdiagnozowano jednostkę chorobową, o której mowa we wskazaniu refundacyjnym.

Zatem biorąc pod uwagę, iż pozytywna decyzja refundacyjna prawdopodobnie obejmie także populację pacjentów z drugim wskazaniem, ze względu na jego ściśle powiązanie z pierwszym ze wskazań zamieszczonych w ChPL Adadut, w niniejszej analizie zdecydowano się uwzględnić drugie z zarejestrowanych wskazań, tj. zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Do analizy skuteczności klinicznej dutasteredu (DUT) włączono 4 badania RCT (EPICS – Nickel 2011, Ravish 2007, Li 2013, Mohanty 2006). Dodatkowo, w ramach oceny profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, uwzględniono badanie RCT ARIA 2001:

- EPICS (Nickel 2011): badanie wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, metoda grup równoległych; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa DUT w porównaniu z finasterydem (FIN) u mężczyzn w wieku  $\geq 50$  lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) potwierdzonym klinicznie; typ hipotezy – superiority; komparator – finasteryd (FIN); okres obserwacji: 12 miesięcy (faza RCT) oraz 24 miesiące (faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali tylko dutasteryd w dawce 0,5 mg); interwencja – Grupa DUT: 0,5 mg/doba, Grupa FIN: 5 mg/doba; liczba pacjentów – Grupa DUT: 813 (faza otwarta N=222), Grupa FIN: 817 (faza otwarta N=226); jakość badania – oceniano wg kryteriów Cochrane Handbook – ryzyko niskie (zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie), ryzyko nieznanne (metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów);
- Ravish 2007: brak informacji o liczbie ośrodków, dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, metoda grup równoległych; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa DUT w porównaniu z FIN u mężczyzn w wieku  $\geq 50$  lat z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym; typ hipotezy – brak danych; komparator – finasteryd (FIN); okres leczenia: 12 tyg.; interwencja – Grupa DUT: 0,5 mg/doba, Grupa FIN: 5 mg/doba; liczba pacjentów – brak danych; jakość badania – oceniano wg kryteriów Cochrane Handbook – ryzyko wysokie (niekompletne dane nt. efektów), ryzyko niskie (selektywne raportowanie), ryzyko nieznanne (metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów);
- Li 2013: brak informacji o liczbie ośrodków, randomizowane, brak informacji o zaślepieniu, metoda grup równoległych; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa DUT w porównaniu z FIN u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH); typ hipotezy – brak danych; komparator – finasteryd (FIN); okres obserwacji: 6 m-cy; interwencja

– Grupa DUT: 0,5 mg/doba, Grupa FIN: brak danych; liczba pacjentów – Grupa DUT: 36, Grupa FIN: 36; jakość badania – nie oceniano, badanie opublikowane w języku chińskim, opisane jedynie na podstawie anglojęzycznego abstraktu;

- Mohanty 2006: badanie jednośrodkowe, randomizowane, metoda grup równoległych; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa DUT w skojarzeniu z tamsulozyną (TAM) w porównaniu z FIN w skojarzeniu z TAM u pacjentów z objawowym, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), bez bezwzględnego wskazania do leczenia chirurgicznego; typ hipotezy – brak danych; komparator – finasteryd (FIN) + tamsulozyna (TAM); okres obserwacji: 6 m-cy; interwencja – Grupa DUT+TAM: 0,5 mg DUT + 0,4 mg TAM/doba, Grupa FIN+TAM: 5 mg FIN + 0,4 mg TAM/doba; liczba pacjentów – Grupa DUT+TAM: 52, Grupa FIN+TAM: 53; jakość badania – oceniano wg kryteriów Cochrane Handbook – ryzyko wysokie (zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów), ryzyko niskie (niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie), ryzyko nieznanne (metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji);
- ARIA2001 (Clark 2004): badanie wielośrodkowe, trzyramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, metoda grup równoległych; zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa DUT w porównaniu z FIN i z placebo (PLC) u mężczyzn w wieku  $\geq 50$  lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), zdiagnozowanym na podstawie historii choroby i badania fizykalnego; typ hipotezy – brak danych; komparator – finasteryd (FIN, placebo (PLC)); okres 40 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.; interwencja – Grupa DUT: różne schematy dawkowania: 0,01 mg; 0,05 mg; 0,5 mg; 2,5 mg; 5 mg/doba, Grupa FIN: 5 mg/doba, Grupa PLC (placebo); liczba pacjentów – Grupa DUT (N=285): dawki 0,01 mg: 58, 0,05 mg: 53, 0,5 mg: 57, 2,5 mg: 57, 5 mg: 60, Grupa FIN: 55, Grupa PLC: 59; jakość badania – oceniano wg kryteriów Cochrane Handbook – ryzyko niskie (zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie), ryzyko nieznanne (metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji).

Ponadto do oceny skuteczności praktycznej ocenianej technologii włączono 4 badania niższej jakości:

- Desgrandchamps 2006: badanie wielośrodkowe, jednoramienne, prospektywne; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa DUT u mężczyzn w wieku  $\geq 50$  lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH); okres leczenia: 24 tyg.; interwencja – DUT: 0,5 mg/doba; liczba pacjentów – 400;
- Matsukawa 2014: badanie jednośrodkowe, jednoramienne, prospektywne; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa DUT u mężczyzn w wieku  $\geq 50$  lat z objawowym, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), wcześniej nieleczonych; okres leczenia: 52 tyg.; interwencja – DUT: 0,5 mg/doba; liczba pacjentów – 60;
- Shigehara 2016: badanie jednoramienne, prospektywne; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa DUT u mężczyzn w wieku  $\geq 50$  lat z objawowym, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH); okres leczenia: 12 m-cy; interwencja – DUT: 0,5 mg/doba; liczba pacjentów – 105;
- Chen 2007: opis przypadku pacjenta z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego; oceniano punkt końcowy – ustąpienie objawów krwiomoczu występującego po stosunku płciowym; interwencja – DUT: 0,5 mg/doba.

W celu oceny skuteczności posłużono się kwestionariuszami i skalami:

- IPSS/AUA-SI (International Prostate Score System IPSS / American Urological Association Symptom Index, AUA-SI) – najczęściej stosowany kwestionariusz służący do oceny stopnia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych wynikających z łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także pozwalający ocenić jakość życia. Kwestionariusz powstał na

podstawie punktowej skali objawów Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego i został przyjęty przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne. Skala AUA-SI składa się z siedmiu pytań dotyczących nasilenia objawów, natomiast kwestionariusz IPSS zawiera dodatkowo 1 pytanie dotyczące jakości życia. Jako istotną klinicznie zmianę uważa się osiągnięcie różnicy 3-4 punktów. Wyniki mieszczące się w przedziałach 0-7; 8-19 oraz 20-35 świadczą o odpowiednio nieznacznym, umiarkowanym oraz znacznym nasileniu objawów;

- BII (BPH Impact Index) – skala pozwala ocenić wpływ objawów BPH na zdrowie pacjenta i jego funkcjonowanie. Zawiera 4 pytania dotyczące problemów dotyczących mikcji podczas ostatnich miesięcy: pytania dotyczą fizycznego dyskomfortu, obaw o swój stan zdrowia, stopnia uciążliwości objawów oraz jak dalece objawy choroby mają wpływ na wykonywanie codziennych czynności. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 13 punktów, wyższy wynik oznacza większe nasilenie dolegliwości;
- OABSS (Overactive Bladder Symptom Score) – skala została opracowana w Japonii w celu oceny objawów towarzyszących nadreaktywnemu pęcherzowi moczowemu. Zawiera 4 pytania dotyczące mikcji w trakcie dnia, w trakcie nocy, parć naglących na mocz oraz naglącego nietrzymania moczu. Wynik jest sumą punktów uzyskanych we wszystkich czterech pytaniach, a jego wartość mieści się w zakresie od 0 do 15 punktów, wyższy wynik oznacza większe nasilenie dolegliwości;
- VAS (Visual Analog Scale) – analogowa, wizualna skala oceny bólu umożliwiająca określenie nasilenia bólu. Cyklicznie powtarzane pomiary intensywności bólu za pomocą skali VAS umożliwiają ocenę skuteczności leczenia przeciwbólowego. Skala ma postać linijki o długości 10 cm. Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem nasilenie bólu od 0 – zupełny brak bólu do 10 – najsilniejszy wyobrażalny ból.

#### Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść dutasteredu (DUT) w porównaniu z finasterydem (FIN) w punktach końcowych:

- ocena zmiany nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzona za pomocą skali IPSS/AUA-SI. Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych była większa w grupie leczonej DUT vs FIN:
  - w przypadku DUT i FIN stosowanych w monoterapii
    - ✓ w badaniu Ravish 2007 po 3 miesiącach leczenia wynosiła -4,33 pkt w grupie DUT vs -2,67 w grupie FIN; różnica średnich MD=-1,66 (nie przedstawiono przedziału ufności);
    - ✓ w badaniu Li 2013 po 6 miesiącach leczenia wynosiła -6,7 pkt w grupie DUT vs -6,0 w grupie FIN; różnica średnich MD=-0,7 (nie przedstawiono przedziału ufności)
  - w przypadku DUT i FIN stosowanych w duoterapii w połączeniu z tamsulozyną (TAM)
    - ✓ w badaniu Mohanty 2006
      - po 3 miesiącach leczenia wynosiła -6,9 pkt w grupie DUT+TAM vs -4,8 pkt w grupie FIN+TAM; różnica średnich MD=-2,1 95%CI (-3,43; -0,77);
      - po 6 miesiącach leczenia wynosiła -10,4 pkt w grupie DUT+TAM vs -6,3 pkt w grupie FIN+TAM; różnica średnich MD=-4,1 95%CI (-5,48; -2,72);

Dla analizowanego punktu końcowego ważnym aspektem jest istotność kliniczna, która w tym przypadku definiowana jest jako zmiana wyniku o 3-4 punkty. Należy zwrócić uwagę, iż w przypadku porównania wyników pomiędzy analizowanymi grupami wykazane różnice istotne statystycznie (różnica średnich MD) nie były istotne klinicznie z wyjątkiem badania Mohanty 2006, w którym stosowano terapię skojarzoną i po 6-ciu miesiącach obserwacji różnica między grupami DUT i FIN osiągnęła istotność kliniczną (MD=-4,1 pkt.).

Ponadto, w badaniach, w których raportowano wyniki dla kilku okresów obserwacji (EPICS oraz Mohanty 2006) można zaobserwować zależność redukcji punktów w skali IPSS/AUA-SI od czasu, tj. im dłuższy okres obserwacji, tym większy spadek punktów względem wartości wyjściowych.

- maksymalny przepływ cewkowy Qmax. Zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego Qmax w grupie DUT względem FIN:
  - w przypadku DUT i FIN stosowanych w monoterapii
    - ✓ w badaniu Ravish 2007 po 3 miesiącach leczenia maksymalny przepływ cewkowy Qmax wynosił 2,31 ml/s w grupie DUT vs 1,79 ml/s w grupie FIN (nie przedstawiono przedziału ufności);
  - w przypadku DUT i FIN stosowanych w duoterapii w połączeniu z tamsulozyną (TAM)
    - ✓ w badaniu Mohanty 2006
      - po 6 miesiącach leczenia maksymalny przepływ cewkowy Qmax wynosił 4,7 ml/s w grupie DUT vs 1,79 ml/s w grupie FIN; różnica średnich MD=-2,1 95%CI (-3,43; -0,77);

Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) jest miernikiem obiektywnym mikcji i w warunkach prawidłowych u mężczyzn przewyższa 15 ml/s.

Należy zaznaczyć, że w badaniu Li 2013 odnotowano różnice istotne statystycznie dla punktów końcowych: jakość życia, zmiana objętości gruczołu krokowego oraz zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) względem wartości wyjściowych. Jednakże nie przedstawiono danych liczbowych i nie wskazano na korzyść której z ocenianych interwencji wskazują zaobserwowane zmiany. Ponadto w przypadku oceny jakości życia nie przedstawiono, na jakiej podstawie oceniano ww. punkt końcowy.

Odnosząc się do oceny jakości życia należy wskazać, że była ona także oceniana w badaniu Ravish 2007. W obu analizowanych grupach (DUT i FIN) odnotowano zmniejszenie dolegliwości wynikających z BPH mierzone za pomocą skali BII. Zarejestrowana średnia redukcja wyniku w skali BII względem wartości wyjściowych była większa w grupie DUT w porównaniu z FIN i wynosiła -0,61 w grupie DUT vs -0,41 w grupie FIN. Jednakże nie podano informacji, czy różnice między grupami były istotne statystycznie.

W przypadku punktu końcowego dotyczącego zmiany nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzona za pomocą skali IPSS/AUA-SI odnotowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej w badaniu EPICS.

W przypadku punktu końcowego oceniającego maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) zaobserwowane różnice nie wykazały istotności statystycznej w badaniu Mohanty 2006 w okresie leczenia wynoszącym 3 miesiące oraz w badaniu EPICS.

W przypadku punktu końcowego odnoszącego się do zmiany objętości gruczołu krokowego zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie w badaniach EPICS, Ravish 2007 oraz Mohanty 2006.

We wszystkich badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego oceniającego zmianę stężenia swoistego antygenu sterczowego PSA.



## Skuteczność praktyczna

### Desgrandchamps 2006

Zgodnie z wynikami badania Desgrandchamps 2006 stosowanie DUT przez okres 24 tygodni powoduje zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych o co najmniej 3 punkty w skali IPSS u 72,5% pacjentów. Wykazano istotną statystycznie redukcję średniego wyniku w skali IPSS oceniającej nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych, względem wartości początkowej, zarówno po 12 jak i 24 tygodniach leczenia DUT. Różnica ta była również istotna klinicznie (zmiana wyniku  $\geq 4$  punktów). Istotnie statystycznie różnice zaobserwowano także dla zmiany wyniku względem wartości początkowej w skali IPSS dla pytania dotyczącego jakości życia, skali BII oraz VAS.

### Matsukawa 2014

W badaniu Matsukawa 2014 wykazano istotne statystycznie różnice względem wartości wyjściowych w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS z wartości początkowej 17,6 pkt do 10,6 pkt po 12 miesiącach leczenia (różnica ta była również istotna klinicznie – zmiana wyniku  $\geq 4$  punktów), poprawy jakości życia mierzonej w skali IPSS z wartości początkowej 4,8 pkt do 2,7 pkt po 12 miesiącach leczenia oraz zmniejszenia dolegliwości pacjenta mierzonych w skalach OABSS z wartości początkowej 5,3 pkt do 3,4 pkt po 12 miesiącach leczenia i BII z wartości początkowej 6,7 pkt do 3,6 pkt po 12 miesiącach leczenia.

### Shigehara 2016

W badaniu Shigehara 2016 pacjentów przydzielano do dwóch grup: chorzy, u których wykazano redukcję gruczołu krokowego podczas leczenia dutasterydem na poziomie  $\geq 5\%$  byli przydzieleni do grupy 1, natomiast chorzy z redukcją  $< 5\%$  do grupy 2. W obu grupach zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w redukcji nasilenia objawów mierzonych w skali IPSS względem wartości początkowych.

### Chen 2007

W badaniu Chen 2007 opisano przypadek 61-letniego mężczyzny z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, u którego stwierdzono krwimocz występujący po stosunku płciowym. Początkowo u pacjenta zastosowano finasteryd w dawce 5 mg/dzień. Jednak po 3 miesiącach nie zaobserwowano poprawy, w związku z czym pacjent otrzymał dutasteryd w dawce 0,5 mg/dzień. Po upływie miesiąca objawy ustąpiły i pacjent kontynuował leczenie dutasterydem. Opis przypadku nie zawiera danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.

Reasumując analizę wyników badań dotyczących skuteczności praktycznej DUT należy wskazać, że różnice istotne statystycznie nie występowały w każdym badaniu i nie dotyczyły wszystkich analizowanych punktów końcowych. Zatem nie można na podstawie tych badań jednoznacznie potwierdzić przewagi DUT nad FIN.

## Bezpieczeństwo

W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy DUT i FIN dla wszystkich punktów końcowych oceniających profil bezpieczeństwa.

Liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa jedynie w fazie otwartej badania EPICS (Nickel 2011), w którym odnotowano 9 zgonów spowodowanych ciężkimi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi (niecałe 1,9%).

Ciężkie działania/zdarzenia niepożądane raportowane były jedynie w badaniu EPICS i wystąpiły u 7% chorych w grupie DUT oraz u 5% chorych w grupie FIN, a więc nieznacznie częściej w grupie stosującej wnioskowaną technologię medyczną. Najczęściej raportowane (u ok. 10% pacjentów) zdarzenia niepożądane to: impotencja, spadek libido, infekcje układu oddechowego, bóle głowy, zawroty głowy, bóle mięśniowo-szkieletowe.

W badaniach włączonych do oceny profilu bezpieczeństwa odnotowano jakiekolwiek działania/zdarzenia niepożądane zarówno w grupie DUT jak i FIN odpowiednio 49% i 50% (EPICS), 77% i 69% (ARIA2001) oraz 5,5% i 8,3% (Li 2013). Powyższe wyniki są bardzo rozbieżne, jednak należy przypuszczać, że odsetki podane w badaniach EPICS oraz ARIA2001 są najbardziej wiarygodne, gdyż badanie Li 2013 nie jest dostępne w postaci pełnotekstowej, a jedynie w formie abstraktu, w związku z czym możliwość wnioskowania na jego podstawie jest ograniczona.

W publikacjach Ravish 2007 oraz Mohanty 2006 informacje o bezpieczeństwie stosowania dutasterydu przedstawiono jedynie w formie opisowej. Do najczęściej zgłaszanych działań/zdarzeń niepożądanych w badaniu Ravish 2007 należały: infekcje ucha/nosa/gardła, złe samopoczucie, zmęczenie, bóle głowy, ból mięśniowo-szkieletowy i zawroty głowy występujące zarówno w grupie DUT, jak i FIN. Z kolei w badaniu Mohanty 2006 nie podano szczegółowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii medycznych, aczkolwiek stwierdzono, że były one dobrze tolerowane przez chorych zarówno w grupie DUT+TAM i FIN+TAM.

W części badań oceniających skuteczność praktyczną dutasterydu przedstawiano także wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej. W publikacji Desgrandchamps 2006 u 39% pacjentów odnotowano co najmniej jedno działanie/zdarzenie niepożądane. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem raportowano u 19% pacjentów, z czego najczęstsze były zaburzenia erekcji (7%), spadek libido (4%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (4%). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania DUT przedstawione w badaniu Matsukawa 2014 dotyczyły odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań/zdarzeń niepożądanych (2,1%). Dodatkowo raportowano zaburzenia ze strony piersi (n=1), zaburzenia ejakulacji (n=1) oraz zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania i leczenia chirurgicznego (n=1).

#### Dodatkowe informacje

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia odnaleziono kilka dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania dutasterydu (przeszukiwano m.in. strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejskiej Agencji Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencji ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA).

W komunikacie FDA podano informacje istotne dla klinicystów – w dużych randomizowanych badaniach dotyczących stosowania inhibitorów 5- $\alpha$ -reduktazy (finasteryd, dutasteryd w dawkach dobowych odpowiednio 5 mg, 0,5 mg) w łagodnym przerście prostaty (PCPT, REDUCE) zaobserwowano wzrost zachorowań na raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości przy jednoczesnym spadku zachorowań na raka prostaty ogółem. W dokumencie wskazano, że dutasteryd (preparat Avodart) jest przeciwwskazany w następujących grupach: ciężarne, kobiety w wieku rozrodczym, dzieci, pacjenci, którzy prezentowali istotną nadwrażliwość na preparat Avodart lub inny inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy. Kapsułki nie powinny być dotykane przez ciężarne i kobiety w wieku rozrodczym ze względu na fakt przenikania dutasterydu przez skórę. Mężczyźni przyjmujący dutasteryd (preparat Avodart) nie powinni oddawać krwi przez okres 6 miesięcy po odstawieniu leku ze względu na utrzymujące się minimalne stężenia leku we krwi w okresie 4 – 6 miesięcy po odstawieniu. Wpływ dutasterydu na jakość nasienia był oceniany u zdrowych ochotników w wieku 18 – 52 lat (dutasteryd versus placebo odpowiednio n=27 versus n=23) przez 52 tygodnie kuracji i follow-up trwający 24 tygodnie. W 52 tygodniu odnotowano spadek całkowitej liczby plemników, objętości nasienia oraz ruchomości plemników. Po 24 tygodniach follow-up całkowita liczba plemników w grupie otrzymującej dutasteryd nadal pozostawała obniżona. Jednakże nie jest znany rzeczywisty wpływ na płodność, pomimo działania dutasterydu na jakość nasienia.

Na stronie Health Canada odnaleziono raport z 2011 r., w którym przedstawiono informacje na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości w związku ze stosowaniem dutasterydu lub finasterydu.

W bazie Canada Vigilance odnaleziono pojedyncze zdarzenia nieujęte w ChPL i innych źródłach. Do wyżej wymienionych zdarzeń należał przypadek mężczyzny (data zgłoszenia – 07.03.2014), lat 54, który stosował dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną. U pacjenta rozwinęły się głównie objawy dotyczące oczu (wysięk w komorze przedniej, obrzęk gałki ocznej, zapalenie tęczówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, ropostek, synechia, przekrwienie gałki ocznej, rozmycie widzenia, zmniejszenie ostrości wzroku), ból głowy, ból pleców, owrzodzenia języka. Ponadto zgłoszono jeden przypadek (07.04.2017) obrzęku naczynioruchowego, obrzęku warg i jamy ustnej, obrzęków obwodowych i pokrzywki u 70-letniego mężczyzny zażywającego dutasteryd w monoterapii. Poza tym zgłaszano przypadki nudności, wymiotów, bólów brzucha, wysypek, bólu pęcherza moczowego, zatrzymania moczu, krwiomoczu, bólu narządów płciowych, skrzywienia prącia.

Odnaleziono raport Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb z 2011 roku, w którym podane są trzy przypadki bólu jąder, który wystąpił w ciągu 1 – 3 dni po rozpoczęciu terapii. U jednego z pacjentów ból ustąpił po odstawieniu leku. Drugi z pacjentów kontynuował terapię, co przełożyło się na utrzymywanie się bólu jąder.

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnotowano raportów dotyczących działań lub zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem dutasterydu.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Adadut podczas stosowania dutasterydu zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z tamsulozyną nie odnotowano działań niepożądanych występujących bardzo często (>1/10). Do działań niepożądanych dutasterydu stosowanego w monoterapii występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą zaburzenia układu rozrodczego i piersi, takie jak: impotencja, zmniejszenie libido, zaburzenia wytrysku nasienia, zaburzenia piersi (w tym tkliwość i/lub powiększenie piersi). Podczas stosowania dutasterydu w skojarzeniu z tamsulosyną działania niepożądane występujące często to: zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy), zaburzenia układu rozrodczego i piersi (zaburzenia wytrysku nasienia, impotencja, zmniejszenie libido, zaburzenia piersi – w tym tkliwość i powiększenie piersi).

Zgodnie z ChPL leku Adadut wyniki badania REDUCE z udziałem mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem raka gruczołu krokowego wykazały większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 8-10 punktów w skali Gleasona u pacjentów leczonych dutasterydem w porównaniu z grupą placebo. Jednak związek pomiędzy dutasterydem a nowotworem o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny. Pacjenci przyjmujący dutasteryd powinni być regularnie badani pod względem ryzyka raka gruczołu krokowego.

#### *Ograniczenia analizy*

Główne ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi fakt, że nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano dutasteryd z komparatorem (finasterydem), m.in. ze względu na różnorodną metodykę badań, odmienny okres leczenia i obserwacji oraz brak podobnie zdefiniowanych punktów końcowych.

Na wiarygodność przedstawionych wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- niejasności lub brak danych nt. populacji włączonej do niektórych badań:
  - populacja pacjentów włączonych do badania EPICS (Nickel 2011) nie uwzględniała części pacjentów z umiarkowanymi objawami BPH z uwagi na kryteria kwalifikacji do badania (włączano chorych z wynikiem  $\geq 12$  pkt. w skali IPSS, natomiast nasilenie objawów choroby w stopniu umiarkowanym stwierdza się od 8 punktów);
  - w badaniu Ravish 2007 nie podano informacji, czy populacja obejmowała pacjentów ze stwierdzonym BPH, a jedynie wskazano na występowanie objawów ze strony dolnych dróg moczowych oraz powiększonym gruczołem krokowym. Zatem nie jest wiadome, czy populacja włączona do badania odpowiada populacji docelowej. Należy

zwrócić uwagę, że wyniki badania dotyczące jakości życia pochodzące z badania Ravish 2007 zostały wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, a więc powyższe ograniczenie przekłada się na wiarygodność przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy kosztów-użyteczności. Ponadto w badaniu nie podano liczby leczonych pacjentów;

- w badaniach ARIA2001, Mohanty 2006 oraz Li 2013 nie podano informacji o stopniu nasilenia objawów BPH u pacjentów włączanych do badania, w związku z czym nie wiadomo czy populacja obejmowała populację docelową, tj. z umiarkowanymi/ciężkimi objawami BPH;
- w badaniach włączonych do analizy klinicznej nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów;
- analiza nielicznych, surogatowych punktów końcowych w przypadku niektórych badań:
  - w badaniu ARIA2001 analizie poddano wyłącznie wyniki dotyczące parametrów laboratoryjnych: poziomu dihydrotestosteronu i testosteronu oraz poziomu hormonu luteinizującego (LH);
  - w badaniu Hagerty 2004 oceniano tylko jeden punkt końcowy;
- brak informacji o dawkowaniu leków (badania Li 2013 oraz Hagerty 2004);
- brak pełnej oceny profilu bezpieczeństwa w części badań – informacje o działaniach niepożądanych podawano jedynie w formie opisowej, a nie ilościowej;
- w przypadku niektórych badań nie przedstawiono danych liczbowych odnoszących się do analizowanych punktów końcowych, co ogranicza wnioskowanie i uniemożliwia wskazanie efektywniejszej interwencji.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- część badań została przeprowadzona w populacji azjatyckiej. Niemniej jednak, zgodnie z przeglądem Xia 2012 opisującym choroby prostaty w populacji azjatyckiej, na podstawie danych epidemiologicznych, symptomatologicznych, diagnostycznych i terapeutycznych, nie stwierdzono istotnych różnic między rasą białą i azjatycką w przebiegu BPH.

## **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

## **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).*

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

Ocenę ekonomiczną dutasterydu (Adadut) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego przerostu gruczołu krokowego przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. Cost-Utility Analysis, CUA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Analizy przeprowadzono w 5,25-letnim horyzoncie czasowym. Wnioskowany produkt leczniczy dutasteryd (DUT) porównano z finasterydem (FIN). W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty medyczne: leków oraz dodatkowe koszty porad ambulatoryjnych i USG układu moczowego, suplementów diety, antybiotykoterapii, zabiegów drenażu pęcherza moczowego, założenia i wymiany cewnika do pęcherza moczowego w przypadku wystąpienia ostrego zatrzymania moczu (ang. Acute urinary retention AUR) i hospitalizacji związanej z leczeniem zabiegowym.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy, stosowanie ocenianej interwencji w miejsce finasterydu:

- przy założeniu o braku różnic pomiędzy DUT i FIN w zakresie ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego, co bardziej odpowiada wskazaniu zgodnym z wnioskiem refundacyjnym:
  - z perspektywy płatnika jest dominujące (tańsze i skuteczniejsze);
  - z perspektywy wspólnej ICUR wynosi 6 696 zł/QALY i znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, czyli wnioskowana technologia w porównaniu do komparatorów jest opłacalna;
- przy założeniu uwzględniającym różnice pomiędzy DUT i FIN w zakresie ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego, zatem obejmującym całość zarejestrowanych wskazań, tj. zarówno wskazanie z wniosku refundacyjnego, jak i drugie zarejestrowane wskazanie, nieuwjęte we wniosku refundacyjnym:
  - z perspektywy płatnika jest dominujące (tańsze i skuteczniejsze);
  - z perspektywy wspólnej ICUR wynosi 4 916 zł/QALY i znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, czyli wnioskowana technologia w porównaniu do komparatorów jest opłacalna.

Założenie o braku różnic w zakresie ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego pomiędzy DUT a FIN nie zmienia wnioskowania – DUT pozostaje terapią dominującą z perspektywy NFZ. Z perspektywy wspólnej ICUR jest większy o ok. 36% i pozostaje poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z założeniami dotyczącymi finansowania wnioskowanej technologii lekowej, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej Adadut znajdzie się w grupie limitowej 77.0, gdzie podstawę limitu stanowi inny preparat, a zatem kwota refundacji jest uzależniona od podstawy limitu, nie od ceny zbytu netto dutasterydu. W związku z tym nie można wyznaczyć ceny progowej dla wnioskowanej technologii medycznej z perspektywy płatnika publicznego. Natomiast z perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta, ceny progowe wynoszą: 310,81 zł dla opakowania 30 szt. oraz 938,16 zł dla opakowania 90 szt. i są wyższe od wnioskowanych.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości zmieniają wnioskowanie z analizy podstawowej i wskazują, że DUT przestaje być terapią dominującą z perspektywy NFZ po zmianie parametrów:

- grupa limitowa i kategoria odpłatności pacjenta, w wariantach: nowa grupa limitowa i refundacja na ryczałt oraz nowa grupa limitowa i refundacja 30%;
- przyjęcie minimalnego kosztu finasterydu (minimalna kwota refundacji za 1 mg na podstawie danych NFZ);
- wyższy odsetek pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat na podstawie Receptometru firmy PEX oraz danych IMS.

Z perspektywy NFZ ICUR przyjmuje najwyższą wartość w scenariuszu, w którym DUT refundowany jest w ramach nowej grupy limitowej za odpłatnością ryczałtową ( ). Natomiast z perspektywy wspólnej największy wpływ na wzrost ICUR ma przyjęcie horyzontu czasowego wynoszącego 12 tygodni ( ).

W żadnym z testowanych scenariuszy ICUR nie przekracza progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują z prawdopodobieństwem wynoszącym  $>99,99\%$ , że DUT jest terapią opłacalną niezależnie od przyjętej perspektywy, przy czym z perspektywy NFZ niemal wszystkie symulacje wskazują na niższe koszty i wyższe efekty stosowania DUT w miejsce FIN, zaś z perspektywy wspólnej 100% symulacji wskazuje na wyższe koszty i wyższe efekty stosowania DUT w miejsce FIN.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis CMA) w ponad pięcioletnim horyzoncie czasowym. Należy podkreślić, że w kontekście wyników analizy klinicznej, tj. braku istotnej klinicznie różnicy w ocenie jakości życia (zmianie wartości punktowej w skali IPSS) między DUT a FIN stosowanymi w monoterapii, wykorzystanie analizy CMA w przypadku DUT jest uzasadnione, a uzyskane wyniki również prawdopodobne, jak wyniki CUA. Wyniki analizy CMA wskazują, że koszt inkrementalny stosowania DUT w miejsce FIN wynosi ( ) z perspektywy NFZ oraz ( ) z perspektywy wspólnej.

#### *Ograniczenia analizy*

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy ekonomicznej wpływającymi na niepewność wnioskowania są następujące aspekty:

- przyjęcie odsetka pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat na poziomie 17,4%. Według danych NFZ w 2017 r. pacjenci w wieku  $\geq 75$  lat stanowili 45,2% wszystkich pacjentów stosujących finasteryd – po przyjęciu w modelu wnioskodawcy tego odsetka DUT przestaje być terapią dominującą (ICUR wynosi ( ));
- przyjęcie wartości danych wejściowych z zakresu częstości hospitalizacji. Przy szacowaniu częstości hospitalizacji wykorzystano w modelu HR wystandaryzowany dla populacji holenderskiej z publikacji Kuiper 2016. Wartość surowego HR dla porównania DUT vs FIN nie osiągnęła w badaniu istotności statystycznej. Jednak przyjęcie w modelu założenia o braku różnic w zakresie częstości hospitalizacji pomiędzy pacjentami leczonymi DUT i FIN nie zmienia wnioskowania – DUT pozostaje technologią dominującą z perspektywy NFZ;
- przyjęte koszty AUR oraz hospitalizacji pacjentów, wykorzystane w modelu wnioskodawcy, cechują się pewnymi ograniczeniami – składowe kosztów zostały zaczerpnięte z opinii eksperckich w związku z brakiem danych literaturowych. Jednakże przy wykluczeniu dodatkowych kosztów z analizy, wnioskowanie nie ulega zmianie – DUT pozostaje technologią dominującą.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)**

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

W związku z odnalezieniem badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Adadut (dutasteryd) stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego przeprowadzono z perspektyw: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjent). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty medyczne: leków oraz dodatkowe koszty porad ambulatoryjnych i USG układu moczowego, suplementów diety, antybiotykoterapii, zabiegów drenażu pęcherza moczowego, założenia i wymiany cewnika do pęcherza moczowego w przypadku wystąpienia ostrego zatrzymania moczu (ang. Acute urinary retention AUR) i hospitalizacji związanej z leczeniem zabiegowym. Liczebność populacji docelowej oszacowano na 39 276 pacjentów w I roku (wariant minimalny: 36 488 osób, wariant maksymalny: 42 151 osób) oraz 61 958 pacjentów w II roku analizy (wariant minimalny: 55 976 osób, wariant maksymalny: 68 114 osób).

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się

- w wariantcie nieuwzględniającym różnic pomiędzy DUT i FIN, dotyczących ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego
  - z perspektywy NFZ ze zmniejszeniem wydatków
    - ✓ w I roku refundacji o ok. 290 tys. zł (scenariusz minimalny: zmniejszenie wydatków o ok. 273 tys. zł, scenariusz maksymalny: zmniejszenie wydatków o ok. 308 tys. zł.);

- ✓ II roku refundacji o ok. 443 tys. zł (scenariusz minimalny: zmniejszenie wydatków o ok. 405 tys. zł, scenariusz maksymalny: zmniejszenie wydatków o ok. 480 tys. zł.);
- z perspektywy pacjenta ze zwiększeniem wydatków
  - ✓ w I roku refundacji o ok. 5,8 mln zł (scenariusz minimalny: zwiększenie wydatków o ok. 5,4 mln zł, scenariusz maksymalny: zwiększenie wydatków o ok. 6,1 mln zł.);
  - ✓ w II roku refundacji p ok. 9,1 mln zł (scenariusz minimalny: zwiększenie wydatków o ok. 8,3 mln zł, scenariusz maksymalny: zwiększenie wydatków o ok. 9,9 mln zł.);
- w wariacie uwzględniającym różnice pomiędzy DUT i FIN, dotyczące ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego
  - z perspektywy NFZ ze zmniejszeniem wydatków
    - ✓ w I roku refundacji o ok. 1 mln zł (scenariusz minimalny: zmniejszenie wydatków o ok. 942 tys. zł, scenariusz maksymalny: zmniejszenie wydatków o ok. 1,1 mln zł.);
    - ✓ II roku refundacji o ok. 1,6 mln zł (scenariusz minimalny: zmniejszenie wydatków o ok. 1,4 mln zł, scenariusz maksymalny: zmniejszenie wydatków o ok. 1,7 mln zł.);
  - z perspektywy pacjenta ze zwiększeniem wydatków
    - ✓ w I roku refundacji o ok. 5,8 mln zł (scenariusz minimalny: zwiększenie wydatków o ok. 5,4 mln zł, scenariusz maksymalny: zwiększenie wydatków o ok. 6,1 mln zł.);
    - ✓ w II roku refundacji p ok. 9,1 mln zł (scenariusz minimalny: zwiększenie wydatków o ok. 8,3 mln zł, scenariusz maksymalny: zwiększenie wydatków o ok. 9,9 mln zł.);

Przyjęcie założenia o braku różnic w zakresie ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego pomiędzy dutasterydem a finasterydem, co wydaje się bardziej odpowiadać wnioskowanemu wskazaniu niż w przypadku uwzględnienia tych różnic, nie zmienia wnioskania płynącego z analizy wpływu na budżet, aczkolwiek wskazuje na mniejsze oszczędności NFZ.

Podsumowując, wyniki analizy z uwzględnieniem lub bez różnic pomiędzy DUT i FIN w zakresie ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego spadek wydatków płatnika wiąże się ze zwiększeniem wydatków po stronie pacjenta.

Oszacowany średni ważony koszt 1 DDD dutasterydu (0,5mg/dobę), z perspektywy wspólnej jest o ok. [ ] droższy od 1 DDD finasterydu (5mg/dobę), natomiast z perspektywy pacjenta o ok. [ ]. Z kolei z perspektywy NFZ DUT jest tańszy od FIN o ok. [ ].

Większe oszczędności płatnika publicznego w przypadku finansowania DUT w porównaniu z FIN wynikają z różnego sposobu finansowania leków i poziomu odpłatności leków. FIN jest refundowany w ramach ryczału, natomiast DUT kwalifikuje się do poziomu odpłatności 30%. Zatem w przypadku DUT NFZ finansuje mniejszą część kosztów leku niż przy FIN, natomiast pacjent będzie ponosić większe koszty farmakoterapii DUT niż FIN.

W ramach analizy wrażliwości, wzrost wydatków z perspektywy NFZ zaobserwowano w następujących scenariuszach:



- opcjonalny sposób refundacji wnioskowanej technologii: osobna grupa limitowa; lek wydawany za odpłatnością ryczałtową (zmiana względem analizy podstawowej o -1850% w 1 roku i o -1919% w 2 roku);
- uwzględnienie minimalnego kosztu finasterydu tj. minimalna kwota refundacji za 1 mg (zmiana względem analizy podstawowej o -731% w 1 roku i -757% w 2 roku);
- uwzględnienie odsetka recept realizowanych przez pacjentów w wieku 75 lat i starszych jako odsetka pacjentów w tym wieku (zmiana względem analizy podstawowej o -610% w 1 roku i -633% w 2 roku);
- uwzględnienie opinii ekspertów klinicznych w zakresie odsetka pacjentów z BPH aktualnie leczonych z wykorzystaniem nierefundowanych preparatów dutasterydu (zmiana względem analizy podstawowej o -712% w 1 roku i -938% w 2 roku).

W perspektywie NFZ wpływ na całkowite wydatki inkrementalne testowanych w analizie wrażliwości parametrów wahał się od -1919% do +894% w wariacie nieuwzględniającym różnic pomiędzy interwencjami dotyczącymi ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego oraz od -544% do +182% w wariacie uwzględniającym różnice pomiędzy interwencjami dotyczące ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego.

Przyjmując perspektywę świadczeniobiorcy, każdy scenariusz analizy wrażliwości wskazywał wzrost wydatków. Natomiast maksymalny zakres niepewności wahał się od -83% do +173% w stosunku do analizy podstawowej niezależnie od wybranego wariantu uwzględniającego lub nie różnice pomiędzy DUT i FIN dotyczące ryzyka występowania AUR i leczenia zabiegowego.

#### *Ograniczenia analizy*

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od następujących aspektów:

- uwzględnienie w analizie wrażliwości parametru dotyczącego odsetka osób w wieku  $\geq 75$  lat spośród wszystkich pacjentów z rozpoznaniem N40 wg ICD-10 (rozrost gruczołu krokowego), u których zrefundowano finasteryd w wysokości 45,2% (dane NFZ za 2017 r.) zmienia wnioskowanie płynące z analizy. Finansowanie produktu leczniczego Adadut wiąże się wówczas z wydatkami płatnika publicznego, które szacuje się od ok. [ ] do [ ] zł w I roku oraz od ok. [ ] do [ ] zł w II roku refundacji.
- niepewność oszacowania populacji docelowej. Eksperti kliniczni byli rozbieżni w swoich opiniach nt. liczebności populacji docelowej, a oszacowania ww. populacji oparto na kompilacji wielu danych;
- przyjęcie założeń nt. kształtowania się rynku leków i stopnia przejmowania rynku przez dutasteryd. W analizie podstawowej wnioskodawcy udział w rynku oszacowano ok. 6-9%. Natomiast eksperci kliniczni, których opinie przedstawiono w analizie wnioskodawcy, zakładają, że udział przejęcia rynku finasterydu przez wnioskowaną technologię może sięgać nawet do 30% (wariant maksymalny oszacowań). Zatem w zależności od przyjętych założeń możliwa jest zmiana wnioskowania płynącego z analizy.

Podsumowując, ze względu na brak wiarygodnych danych nie wiadomo, jaka będzie rzeczywista liczba pacjentów ani rzeczywisty stopień przejęcia rynku.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę, nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych). W związku z powyższym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, przedstawienie analizy racjonalizacyjnej nie jest konieczne.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 9 wytycznych klinicznych, w tym 1 polskie, dotyczących postępowania terapeutycznego w łagodnym przerostie gruczołu krokowego (BPH) lub w powiązonym z BPH leczeniu dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych (lower urinary tract symptoms – LUTS) u mężczyzn (wg wytycznych BPH jest jedną z najczęstszych przyczyn LUTS):

- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU 2011) Polska;
- European Association of Urology (EAU 2016) Europa;
- Homma Y. (2016) Japonia;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2010, aktualizacja 2015) Wielka Brytania;
- American Urological Association (AUA 2010, potwierdzone 2014) USA;
- Finnish Medical Society Duodecim/Finnish Urological Society (FMSD/FUA 2012) Finlandia;
- Panel ekspertów (2012) Hiszpania;
- Canadian Urological Association (CUA 2010) Kanada;
- Prescrire (2004) Francja.

Większość odnalezionych wytycznych rekomenduje stosowanie dutasterydu na równi z finasterydem, uznając je za leki o podobnej skuteczności i zbliżonym profilu bezpieczeństwa. Jedynie japońskie wytyczne z 2016 r. preferują stosowanie dutasterydu. Francuska rekomendacja Prescrire 2004 wskazuje, że lepszym rozwiązaniem jest użycie finasterydu, jednakże należy zwrócić uwagę, że jako główny powód podano większe doświadczenie w stosowaniu finasterydu, co po 14 latach od wydania rekomendacji wydaje się już tracić na znaczeniu.

Ponadto odnaleziono 10 rekomendacji refundacyjnych, dotyczących stosowania dutasterydu we wskazaniu łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH), w tym:

- 9 pozytywnych
  - 3 francuskie Haute Autorité de Santé (HAS 2003, 2008, 2015);
  - nowozelandzką Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2012);
  - trzy australijskie Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2009, 2010, 2011);

- kanadyjską Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2005);
- szkocką Scottish Medicines Consortium (SMC 2015);
- 1 negatywną
  - australijską Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2009).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na neutralny koszt oraz podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dutasterydu w porównaniu z innymi inhibitorami 5 $\alpha$ -reduktazy. Warto zaznaczyć, że najnowsza rekomendacja (HAS 2015) odnosi się do terapii II rzutu lub leczenia skojarzonego. W uzasadnieniu ww. dokumentu HAS wskazuje na niewystarczającą skuteczność dutasterydu w leczeniu I rzutu przy braku skuteczności innego inhibitora 5 $\alpha$ -reduktazy w monoterapii lub w skojarzeniu z fitoterapią lub  $\alpha$ -blokerem. Z kolei rekomendacje PBAC odnoszą się pozytywnie do leczenia dutasterydem w skojarzeniu (2009, 2010, 2011). Natomiast negatywna rekomendacja PBAC (2009 r.) dotyczy stosowania ocenianej technologii w monoterapii, ze względu na niepewne korzyści i wątpliwą efektywność kosztową.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Adadut nie jest finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA. Powyższe może wynikać z faktu, iż Adadut jest lekiem generycznym, dostępnym na chwilę obecną na rynku polskim (rejestracja w procedurze wzajemnego uznania).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.01.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.1739.2017.3.MB, PLR.4600.1738.2017.4.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 90 kaps., kod EAN: 5909991328702; Adadut (dutasteryd), kapsułki miękkie, 0,5 mg, 30 kaps., kod EAN: 5909991328696, we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 33/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie oceny leków Adadut (dutasteryd), we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie oceny leków Adadut (dutasteryd), we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Adadut (dutasteryd) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4330.2.2018; data ukończenia: 29.03.2018 r.