

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 1/2011 z dnia 17 stycznia 2011r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Duodart®
(dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum)
w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego
rozrostu gruczołu krokowego, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Duodart (dutasteride + tamsulosin hydrochloride) we wskazaniu:

- leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Uzasadnienie stanowiska

Zdaniem Rady, preparat złożony Duodart® nie wnosi istotnego postępu w terapii pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, a jego finansowanie wiązałoby się z istotnym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego. Wzrost ten może być większy niż przewidywany w przedstawionych analizach, w przypadku stosowania preparatu w populacji pacjentów bez jednoznacznych wskazań do stosowania terapii łączonej, obejmującej inhibitor 5- α -reduktazy i α -adrenolityk.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie oceny raportu „DUODART® (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum)- leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Ocena raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego. Warszawa, styczeń 2011” nr AOTM-OT-0435.

Problem zdrowotny

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH) polega na powiększeniu objętości gruczołu krokowego $>30\text{cm}^3$ i utrudnionym oddawaniu moczu, ze zmniejszeniem przepływu cewkowego $Q_{\text{max}} <5\text{ml/s}$. Zmianom tym towarzyszą charakterystyczne objawy ze strony dolnych dróg moczowych, związane z mikcją (LUTS), określane w międzynarodowej skali punktowej IPSS.¹

Istota choroby polega na zwiększeniu liczby oraz wielkości komórek strefy przejściowej stercza, bezpośrednio otaczającej cewkę moczową. BPH związany jest głównie z rozrostem zrębu. Zmiany te zachodzą pod wpływem zaburzonej równowagi między proliferacją a apoptozą komórek

gruczołowych. Etiopatogeneza BPH nie została całkowicie wyjaśniona ale wskazuje się na istotną rolę hormonalnych płciowych w rozwoju i progresji schorzenia.¹

Częstotliwość występowania LUTS wzrasta z wiekiem i wynosi np. 11% dla mężczyzn w wieku 40–49 lat i 44% w wieku powyżej 70 lat. Kliniczne objawy BPH w wieku 55–75 lat występują u 15–50% mężczyzn, a 20% z nich wymaga pomocy lekarza.¹

Obecna standardowa terapia

Celem terapii BPH jest zmniejszenie dolegliwości LUTS, przeciwdziałanie przeszkodzie w odpływie moczu, zapobieganie zatrzymaniu moczu i leczeniu operacyjnemu.¹

Do leczenia kwalifikują się chorzy na BPH z umiarkowanymi lub średnio nasilonymi objawami LUTS, bez powikłań spowodowanych przeszkodą podpęcherzową oraz chorzy, których nie można operować z powodu nadmiernego ryzyka. Leki stosowane w łagodnym rozroście stercza można podzielić na następujące grupy: blokujące receptory α -adrenergiczne (doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna), leki blokujące 5- α -reduktazę (finasteryd, dutasteryd) oraz kombinacje leków z wymienionych grup. W zależności od sytuacji klinicznej, stosuje się również leki antycholinergiczne: solifenacynę, tolterodynę, darifenacynę, oksybutyninę.^{1,2}

U pacjentów z objawami uciążliwymi, bardzo dużym gruczołakiem, wyższymi wartościami stężenia PSA, >70r μ g/ml i dużym ryzykiem progresji, powinno się włączyć terapię skojarzoną, obejmującą inhibitor 5- α -reduktazy i α -adrenolityk.²

Proponowana terapia

Duodart[®] jest preparatem złożonym, będącym połączeniem dwóch leków: dutasterydu – podwójnego inhibitora 5- α -reduktazy (5 ARI), i chlorowodoru tamsulosyny, antagonisty receptorów adrenergicznych α 1a i α 1d. Nie prowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Duodart[®], jednakże potwierdzono biorównoważność produktu leczniczego Duodart[®] z jednocześnie podawanymi dutasterydem i tamsulosyną.³

Duodart[®] zarejestrowany jest w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów BPH oraz w celu zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami BPH. Wskazania rejestracyjne pokrywały się z wnioskowanymi.^{3,4}

Duodart[®] stosuje się raz dziennie w postaci kapsułki zawierającej 0,5mg dutasterydu i 0,4mg tamsulozyny.³

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań RCT porównujących terapię skojarzoną dutasteryd + tamsulozyna do terapii finasteryd + tamsulozyna oraz terapię skojarzoną dutasteryd + tamsulozyna do monoterapii tamsulozyną. W analizie brano pod uwagę badania bez zachowania analizy wyników zgodnej z ITT. Wyniki przeglądu przedstawiono zarówno za pomocą twardych punktów końcowych jak i surogatów, w większości bez podania istotności klinicznej wyników. Brak jest badań przeprowadzonych bezpośrednio za pomocą preparatu Duodart[®].

W porównaniu do monoterapii tamsulozyną, w 4-letniej obserwacji, pacjenci w grupie leczonej terapią skojarzoną dutasteryd + tamsulozyna mieli niższą szansę wystąpienia ostrego zatrzymania moczu – OR 0,32 (95% CI: 0,21-0,47) NNT 23, niższą szansę przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH – OR 0,28 (95% CI: 0,19-0,42) NNT 19 oraz mniejszą objętość gruczołu krokowego (ml) – MD -31,90 (95% CI: -34,16;- 29,64). W tej grupie obserwowano również zmniejszenie nasilenia objawów BPH w skali IPSS – MD -2,5 (95% CI: -2,94; -2,06), ale brak jest danych na kliniczną istotność tej obserwacji.⁴

W tym samym badaniu, ale w porównaniu monoterapii dutasterydem do terapii skojarzonej dutasteryd + tamsulozyna, nie wykazano statystycznie istotnej różnicy dla pierwszorzędownego punktu końcowego: pierwsze ostre zatrzymanie moczu lub zabieg chirurgiczny z powodu BPH – RR 0,80 (95% CI: 0,58-1,11) p=0,18.⁵

W obserwacji 24-tygodniowej, nie przedstawiono wiarygodnych danych na istotną klinicznie przewagę terapii skojarzonej dutasteryd + tamsulozyna nad skojarzeniem finasteryd + tamsulozyna.⁴

W obserwacji 1-roczonej nie wykazano klinicznie istotnych różnic w efektywności terapii dutasteryd + α -adrenolityk do skojarzenia: finasteryd + α -adrenolityk (alfazosyna lub tamsulozyna w dawce 0,2mg).⁴

Bezpieczeństwo stosowania

Ze względu na brak badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Duodart® jego charakterystyka oparta była na obserwacjach dotyczących dutasterydu i tamsulozyny w monoterapii lub skojarzeniu. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia funkcji seksualnych oraz zawroty głowy.³

Analiza bezpieczeństwa, zawierająca dane z badań RCT, obserwacyjnych i PSUR, wskazywała na łagodny charakter działań niepożądanych, związanych z leczeniem oraz możliwość zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka prostaty u pacjentów przyjmujących dutasteryd.⁴

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona jako analiza kosztów-użyteczności porównania terapii skojarzonej dutasteryd + tamsulozyna do schematu finasteryd+ tamsulozyna lub do monoterapii tamsulozyną. Obie analizy przeprowadzone były w horyzoncie 4 lat z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz zawierały istotne ograniczenia dotyczące kalkulacji QALY. W porównaniu do schematu finasteryd+ tamsulozyna, stosowanie preparatu Duodart® wiązało się z ICUR ok. 3,1 tys. złotych/QALY. Analiza wrażliwości wykazała duży wpływ kosztów obu schematów na ostateczny wynik analizy. W porównaniu do monoterapii tamsulozyną, stosowanie preparatu Duodart® wiązało się z ICUR ok. 93 tys. złotych/QALY. Analiza wrażliwości także wykazała duży wpływ kosztów terapii a także istotny wpływ długości trwania terapii na ostateczny wynik analizy. Wnioski te były zbieżne z obserwacjami z literatury.⁴

Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie leku Duodart® na zasadach zaproponowanych przez Producenta, zwiększyłyby wydatki płatnika publicznego odpowiednio o ok. 0,15; 0,25 i 0,38 mln złotych lub o ok. 0,16; 0,27 i 0,40 mln złotych w trzech kolejnych latach refundacji, w zależności od przyjętego scenariusza.⁴

Szkockie SMC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych terapii skojarzonej dutasteryd + tamsulozyna w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich objawów BPH. Natomiast duńska Danish Medicines Agency nie rekomenduje finansowania preparatu złożonego Combodart®, zawierającego dutasteryd + tamsulozynę, ze względu na nieadekwatnie wysoki koszt preparatu w stosunku do jego dodatkowej wartości terapeutycznej.^{5,6}

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna zajęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Sosnowski Marek. Postępy w diagnostyce i terapii w urologii – farmakologiczne leczenie łagodnego rozrostu stercza. Przewodnik Lekarza 2010;2:58-62.
2. Dutkiewicz S. Aktualne zasady postępowania i leczenia łagodnego rozrostu stercza. Przewodnik Lekarza 2008;4:62-70.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Duodart®
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. SMC dutasteride 0.5mg plus tamsulosin 0.4mg capsule (Combodart®) GlaxoSmithKline (No: 628/10) 09 July 2010
6. <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=17568> (stan na 17.01.2011)
7. DUODART® (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum) Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Ocena raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego. Raport Nr: AOTM-OT-0435