

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DUTASTERIDE G04CB02  
(AVODART®)**

**Presentata dalla** Commissione Terapeutica Provinciale CAGLIARI

**In data** gennaio 2009

**Per le seguenti motivazioni (sintesi)**

*Trattamento della iperplasia prostatica benigna*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una condizione benigna che comporta un aumento di volume della ghiandola prostatica, accompagnato da segni e sintomi urinari caratteristici.

La presenza di sintomi ostruttivi e irritativi a carico delle basse vie urinarie (lower urinary tract symptoms-LUTS) è caratteristica della IPB.

Il principale responsabile della crescita della prostata è il diidrotestosterone (DHT) che origina dal testosterone, attraverso l'azione degli isoenzimi di tipo 1 e 2 della 5 alfa-reduttasi.

La IPB è una condizione cronica e progressiva la cui prevalenza è in aumento con l'invecchiamento della popolazione ed ha un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti.

Caratteristica della progressione della IPB è l'ingrossamento della prostata, che può portare all'ostruzione dello sbocco vescicole, con conseguente possibile riduzione del flusso urinario e peggioramento della sintomatologia a carico delle basse vie urinarie.

Con il passare del tempo, l'aumento di volume della prostata può causare, quindi, complicazioni quali la ritenzione urinaria acuta (Acute Urinary Retention-AUR) e conseguenti interventi chirurgici di disostruzione.

I principali fattori predittivi della progressione della malattia sono rappresentati dall'aumento di volume della ghiandola e dall'incremento dei livelli dell'antigene prostatico specifico (PSA).

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

La gamma di opzioni terapeutiche va dal trattamento non attivo (o di vigile attesa), all'utilizzo della terapia farmacologica, fino all'intervento chirurgico (prevalentemente resezione transuretrale della prostata).

**Terapia farmacologica**

Sono due le principali classi farmacologiche con provata efficacia per il trattamento dei pazienti affetti da IPB.

1. gli **alfa-bloccanti**, che forniscono un rapido sollievo sintomatico, ma non riducono il rischio di complicanze legate alla progressione della malattia, quali la ritenzione urinaria acuta e la chirurgia correlata alla IPB;

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DEI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

2. gli **inibitori della 5 alfa-reduttasi** che agiscono inibendo in modo specifico l'enzima 5 alfa-reduttasi che converte il testosterone in DHT, ormone intraprostatico attivo. Il ridotto livello di DHT produce una riduzione del volume della prostata ed un aumento del flusso urinario, un miglioramento della sintomatologia urinaria, una riduzione del rischio di AUR ed un minore ricorso ad interventi chirurgici.

### **Dutasteride**

Dutasteride (Avodart®) inibisce entrambi gli isoenzimi 1 e 2 della 5alfa-reduttasi, legandosi ai due isoenzimi verso cui mostra una affinità superiore a quella di finasteride.

Le caratteristiche cliniche e farmacologiche di dutasteride sono

### **3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

- **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dei sintomi da moderati a gravi dell'iperplasia prostatica benigna (IPB). Riduzione del rischio di ritenzione urinaria acuta e dell'intervento chirurgico in pazienti con sintomi da moderati a gravi dell'iperplasia prostatica benigna.

- **Posologia e modo di somministrazione**

Negli adulti (inclusi gli anziani) il dosaggio raccomandato di AVODART è una capsula (0,5mg) al giorno per via orale.

### **4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA**

La dutasteride è stata valutata con tre studi RCT: ARIA3001, 3002, 3003 della durata di due anni su 4325 pazienti verso placebo. Dagli studi emerge che:

- ⇒ dei pazienti studiati non hanno completato lo studio 717 del ramo con placebo e 657 del ramo con il farmaco;
- ⇒ I risultati evidenziano un miglioramento dei sintomi rispetto al placebo già dopo 6 mesi di terapia di entità limitata rispetto al placebo - 2,2 punti più del placebo;
- ⇒ Una riduzione della ritenzione urinaria – 2,4% rispetto al placebo;
- ⇒ Un aumento dell' impotenza ad i anno di + 3.3% v/s placebo;
- ⇒ Diminuzione della libido di + 2,1% v/s placebo;
- ⇒ Ginecomastia + 1,6% v/s placebo;
- ⇒ Disturbi di eiaculazione + 1.4% v/s placebo.

### **5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI**

Il farmaco con cui deve confrontarsi la dutasteride è la finasteride ma non sono reperibili studi di confronto diretto tra i due farmaci eccetto un solo RCT di confronto V/S la finasteride su 1630 pazienti che, non risulta mai pubblicato integralmente, dall'abstract risulta che non emergono differenze tra i due farmaci in relazione a riduzione del vol. prostatico, dei sintomi del IPB ed circa gli effetti collaterali.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DEI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Finasteride è stato il primo inibitore della 5alfa-reduttasi ad essere impiegato per la terapia medica della IPB. Agisce inibendo l'isoenzima di tipo 2 della 5alfa-reduttasi. Finasteride è stata valutata nello studio PLESS, studio clinico in doppio cieco, randomizzato, condotto su 3040 pazienti con ingrossamento della prostata e LUTS di grado lieve/moderato, in cui i pazienti sono stati trattati con 5.0 mg/die di finasteride per 4 anni. I risultati dello studio hanno evidenziato che finasteride si associava al 18% di riduzione del volume prostatico, ad un miglioramento di 3.3 nel punteggio dei sintomi urinari ed a un miglioramento del flusso urinario di 1.9 ml/s.

Una metanalisi di 6 studi ha valutato l'impiego di finasteride nella terapia medica della IP dimostrando che essa è più efficace nei soggetti con un volume della prostata  $\geq 40$ cc.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Dai dati disponibili non emerge un particolare valore aggiunto della dutasteride rispetto alla finasteride.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il costo al pubblico della dutasteride è di € 29,41 per 30 cpr da 0.5 mg, la posologia è di una cpr al dì pari a 0.98 € die , costo per anno di terapia 357.7 €.

Il costo al pubblico della finasteride specialità è di € 10.80 per 15 cps da 5 mg, la posologia è di una cpr al dì pari a 0.72 € die , costo per anno di terapia 262.8 €.

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**  
☒ proposta di inserimento **non accolta**  
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Dalla valutazione dei costi di dutasteride e finasteride emerge per dutasteride, a parità di efficacia, un costo più elevato rispetto alla finasteride (farmaco equivalente).

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. C.G. Roehrborn, P. Boyle, J. Curtis Nickel, K. Hoefner, G. Andriole – Efficacy and Safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia – Urology 60 (3), 2002, 434-441;
2. A. Sciarra, C. Cristini, A. Gentilucci, L. Iannotta, U. Parente, G.B. Di Pierro, F. Antonimi, A. Alfarone, F. Di Silverio – Iperplasia prostatica benigna: una patologia in progressione. Ipotesi per una terapia protettiva – Urologia vol. 73 No 3 2006, 257-264;

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DEI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

3. C.G. Roehrborn, L.S. Marks, T. fender, S. Freeman, J. Tuttle, M. Gittleman, B. Morril, E.T. Wolford – Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia – Urology 63 (4) 2004, 709-715;
4. C.G. Roehrborn, T, McNicholas – The Management of Prostatic Obstruction: How to Determine the Best Options? \_ European Urology Supplements 2 (2003) 13-19;
5. R. Wurzel, P. Ray, K. Major-Walker, J. Shannon, R. Rittmaster – The effect of dutasteride on intraprostatic dihydrotestosterone concentrations in men with benign prostatic hyperplasia – Prostate Cancer and Prostatic Disease (2006), 1-6;
6. R.V. Clark, D.J. Hermann, G.R. Cunningham, T.H. Wilson, B.B. Morril, S. Hobbs – Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor – The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism 89 (5), 2179-2184;
7. H.C. Evans, K.L. Goa – Dutasteride \_ Drugs Aging 2003 (12), 905-916;
8. G.L. Andriole, R. Kirby – Safety and Tolerability of the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia – European Urology 44 (2003) 82-88.