

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DUTASTERIDE ATC G04CB02

(AVODART[®], DUAGEN[®])

Presentata da:

1. Dott. Mauro Frongia, Direttore Dip. Patologia renale- AO Brotzu
2. Dott. Francesco Cossu, Direttore. U.O.. Urologia – P.O. San Francesco, ASL 3 Nuoro
3. Dott. Carlo Corbu, Direttore Clin. Urologica- Università degli Studi di Sassari

In data: dicembre 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Dutasteride è il primo inibitore di entrambi gli isoenzimi delle 5-alfareduttasi, e pertanto determina una maggiore e più costante soppressione dell'attività enzimatica (ovvero la sintesi di diidrotestosterone). Questo può correlare con la maggiore attività del principio attivo rispetto a competitor”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'ipertrofia prostatica benigna è una patologia ad alta prevalenza nei maschi dopo i 50 anni con una bassa mortalità (0,35/100.000 abitanti) ma che determina una sintomatologia nel 40% dei casi a carico delle vie urinarie inferiori (LUTS). La patologia può essere descritta diversamente in base ai vari sintomi delle vie urinarie (ingrandimento della prostata, riduzione del flusso urinario, ostruzione delle vie urinarie, etc) e in funzione della sua definizione può variare la sua epidemiologia.

In sintesi la prevalenza di LUTS descritta in diversi studi epidemiologici effettuati tra l'anno 1994 e 2003 in uomini di età mediana di 65 anni di età può variare tra il 16 e il 43% con media pesata del 37%.

Nell'eziologia della patologia ha un ruolo la crescita dei livelli di diidrotestosterone, metabolita del testosterone in base alla reazione enzimatica catalizzata dalla 5 alfaredduttasi.

Un esame considerato predittivo della progressione della malattia risulta essere la valutazione dei livelli dell'antigene prostatico specifico (PSA).

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Attualmente i più accreditati trattamenti dell'IPB sono di tipo farmacologico e chirurgico.

La terapia farmacologica è mirata al miglioramento della qualità di vita, in quanto diminuisce la sintomatologia a carico delle vie urinarie inferiori e riduce il rischio di una progressione verso un danno vescicale irreversibile. Se i disturbi delle vie urinarie sono lievi e il rischio di progressione della patologia è basso, l'approccio terapeutico raccomandato dalle principali linee guida nazionale e internazionali è quello della “vigile attesa” (“watchful waiting”).

I principali farmaci per il trattamento dell'IPB appartengono al gruppo degli alfa-bloccanti (alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin), e a quello degli inibitori della 5alfa-reduttasi (dutasteride, finasteride).

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

Gli alfa-bloccanti agiscono sulla muscolatura del collo vescicale rilassandola e permettendo lo svuotamento della vescica. Gli inibitori della 5alfa-reduttasi agiscono sul volume della ghiandola prostatica che determina l'ostruzione dell'uretra, riducendolo.

Tra i rimedi chirurgici la resezione transuretrale della prostata (Transurethral Resection of Prostate - TURP) rappresenta il gold standard nella terapia chirurgica dell'IPB e costituisce il termine di paragone con tutte le tecniche di trattamento di recente introduzione.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Dutasteride è indicata nel trattamento dei sintomi da moderati a gravi dell'IPB, riduzione del rischio di ritenzione urinaria acuta e dell'intervento chirurgico in pz con sintomi da moderati a gravi dell'IPB.

Può essere somministrato da solo, o in combinazione con l'alfa bloccante tamsulosina, con dosaggio raccomandato di 0,5mg/die per via orale, con o senza cibo.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Tre studi di 2 anni, in doppio cieco hanno coinvolto uomini con IPB (con sintomi da moderati a severi, volume della prostata di almeno 30 cm³, e livelli di PSA tra 1.5 to 10.0 ng/mL (n=4325). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dutasteride 0,5mg o placebo. Dopo 2 anni i livelli di diidrotestosterone si sono ridotti dal basale di una media del 90% (p<0.001). I volumi della prostata e della zona di transizione si sono ridotti di una media di 26% e 20%, rispettivamente (p <0.001). Il punteggio dei sintomi è migliorato con una riduzione media di 21.4% a 24 mesi. Il flusso urinario è aumentato di 2.2 mL/secondo. La riduzione del rischio di ritenzione urinaria acuta e intervento chirurgico è stato del 57% e del 48%, rispettivamente. Gli eventi avversi sono stati registrati nel 14% e nel 19% dei gruppi placebo e dutasteride rispettivamente. In entrambi i gruppi i più comuni eventi avversi sono stati quelli a carico della sfera sessuale.

Il trial Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) è uno studio multicentrico randomizzato e controllato che ha arruolato 4844 pazienti che presentavano le seguenti caratteristiche: uomini con BPH di almeno 50 anni di età (età media, 66 anni +/- 7.01) con un punteggio International Prostate Symptom (IPSS) di almeno 12 punti (punteggio medio, 16.4 +/- 6.16), un volume prostatico di almeno 30 cm³ (volume medio, 55 +/- 23.58 cc), valori di PSA tra 1.5 e 10 ng/mL (media PSA, 4 +/- 2.08 ng/mL), e un picco di flusso urinario (Qmax) di non oltre 5-15 mL/second (media Qmax, 10.7 +/- 3.62) ma con un minimo volume vescicale di 125 mL.

Dopo 4 settimane di run-in, a singolo cieco, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere la terapia di combinazione con dutasteride 0.5 mg + tamsulosin 0.4mg una volta al giorno (n=1610), dutasteride 0.5 mg + tamsulosin - "associata al placebo" una volta al giorno (n=1623), o dutasteride - "associata al placebo" e tamsulosin 0.4 mg una volta al giorno (n=1611). L'endpoint primario è stato valutato dopo 2 anni e ha rilevato un decremento del punteggio IPSS medio rispetto al basale di 6.2 +/-0.15, 4.9 +/-0.15, e 4.3 +/-0.15 punti rispettivamente nel braccio combinazione, nel braccio dutasteride, e nel braccio tamsulosin (combinazione vs o dutasteride o tamsulosin, p < 0.001; dutasteride vs tamsulosin, p=0.0113). I pazienti trattati con la combinazione hanno mostrato un decremento maggiore del basale (p>0.001) nel punteggio BPH-related health status rispetto

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

al braccio dutasteride o tamsulosin da soli (combinazione: 1.4; dutasteride: 1.1; tamsulosin:1.1). Dopo 2 anni il flusso urinario medio si è incrementato nel braccio combinazione, dutasteride, e tamsulosin di 2.4 +/- 0.12, 1.9 +/- 0.12, e 0.9 +/- 0.12 mL/sec, rispettivamente (combinazione vs o dutasteride o tamsulosin, $p < 0.003$; dutasteride vs tamsulosin, $p < 0.001$), il volume prostatico medio si è discostato rispetto al basale di 26.9% +/- 0.62%, 28% +/- 0.61%, e 0% +/- 0.84%, rispettivamente (combinazione vs dutasteride, NS; combinazione vs tamsulosin, $p < 0.001$). Si sottolinea tuttavia che ci sono più eventi avversi nel braccio combinazione (24%) ($p < 0.001$) rispetto alla dutasteride (18%) o alla tamsulosina (16%) tra cui disfunzione erettile (7.4%, 6%, e 3.8%, rispettivamente), eiaculazione retrograda (4.2%, 0.6%, e 1.1%), diminuzione della libido (3.4%, 2.8%, e 1.7%), e difficoltà di eiaculazione (2.4%, 0.5%, e 0.8%).

In conclusione la terapia di combinazione con dutasteride e tamsulosin è più efficace nel controllare la sintomatologia delle vie urinarie inferiori rispetto a dutasteride o tamsulosin da soli.

Il trial Symptom Management After Reducing Therapy (SMART-1) ha arruolato 327 pazienti con IPB e li ha randomizzati a ricevere dutasteride 0,5mg e tamsulosin 0.4 mg per 36 settimane (DT36) (n=164) o dutasteride 0.5 mg e tamsulosin 0.4 mg per 24 settimane seguite da dutasteride e tamsulosin associata a placebo per le rimanenti 12 settimane (DT24 plus D12) (n=163).

Nel gruppo DT24 plus D12 patients, il 77% hanno conservato i benefici della terapia seguita fino alla 24^a settimana o si sono sentiti meglio relativamente alla sintomatologia urinaria alla settimana 30, paragonati con 91% del gruppo DT36 ($p=0.001$). Il controllo della sintomatologia si è mantenuto o è migliorato nelle 12 settimane di follow-on di monoterapia con dutasteride, con un 93% dei pazienti nel "DT24 plus D12" che si sono sentiti meglio o ugualmente bene alla settimana 30; nel gruppo DT36 ciò si è verificato nel 96% dei casi. I pazienti con un punteggio International Prostate Symptom Score (IPSS) inferiore a 20 che hanno switchato alla monoterapia con dutasteride alla 24 settimana, 84% non hanno avuto deterioramento della sintomatologia. Il 27% dei pazienti con sintomi severi di base del gruppo tamsulosin, il 42.5% ha riportato un peggioramento dei sintomi rispetto al 14% del gruppo DT36.

Lo studio REDUCE ha valutato l'utilizzo di dutasteride in uomini a rischio di sviluppare un carcinoma prostatico (CP). 8231 uomini, con biopsia prostatica negativa eseguita nei 6 mesi precedenti la randomizzazione e PSA compreso tra 2,5 e 10 ng/ml (se < 60 anni), o tra 3 e 10 ng/ml (se > 60 anni), sono stati randomizzati a ricevere dutasteride (0,5 mg/die) o placebo e valutati mediante ripetizione delle biopsie prostatiche a 2 e a 4 anni dall'inizio del trattamento.

Dai risultati emerge una riduzione del rischio di insorgenza di tumore prostatico (CP) con caratteristiche di bassa aggressività, e quindi a bassa probabilità di essere letali (Geason < 7), pari al 23,5% a 3-4 anni nei soggetti trattati con dutasteride. Invece non è stata rilevata alcuna differenza tra i due gruppi per l'insorgenza di CP ad alta aggressività (GLEASON ≥ 7 ; 220 VS 223 6,75%) e il gruppo dutasteride è maggiormente colpito da CP ad altissima aggressività (GLEASON 8-10; 29 VS 19 0,9% VS 0,6) (Andreole et al, 2010).

Nello studio EPICS (Enlarged Prostate International Comparator Study), un trial multicentrico randomizzato, in doppio cieco, della durata di 12 mesi, si è testato efficacia e sicurezza di dutasteride vs finasteride. A tale scopo sono stati arruolati soggetti di sesso maschile di età ≥ 50 anni con una diagnosi clinica di BPH i quali sono stati

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

randomizzati a ricevere, una volta al dì, dutasteride 0.5 mg (n= 813) o finasteride 5 mg (n= 817), dopo un periodo di run-in con placebo di quattro settimane. Il trattamento con dutasteride o finasteride è durato 48 settimane, seguito da una fase open-label di 24 mesi opzionali durante la quale i pazienti hanno avuto la possibilità di ricevere la sola dutasteride 0,5 mg una volta al giorno. L'endpoint primario è stato la misurazione di eventuali modifiche del volume prostatico mentre gli endpoints secondari includevano il miglioramento del punteggio American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), il miglioramento della velocità di flusso urinario massimo (Q(max)) e la sicurezza a lungo termine nella fase dei 24 mesi open-label. Dutasteride e finasteride, somministrati per 12 mesi, hanno dimostrato un'efficacia simile nel ridurre il volume prostatico e nel migliorare il Q(max) e i sintomi urinari associati al BPH.

5. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

I trial registrativi sono stati effettuati vs placebo e dutasteride non ha dimostrato alcun valore aggiunto rispetto alla terapia con farmaci già in PTR.

6. VALUTAZIONE DEI COSTI

dutasteride prezzo a cp EURO **0,98** corrispondente al costo giornaliero del trattamento

finasteride prezzo a cp EURO **0,27** corrispondente al costo giornaliero del trattamento

7. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Le evidenze scientifiche (studi vs placebo) non dimostrano una maggiore efficacia e/o sicurezza di dutasteride rispetto ai farmaci in PTR e presenta una notevole differenza di costo per giorno di terapia (euro 0,98 per dutasteride vs euro 0,27 per finasteride).

8. BIBLIOGRAFIA

1. Nickel JC et al Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). in attesa di pubblicazione su BJU Int. 2011; 108(3):388-94 .
2. Roehrborn CG et al Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002; 60(3):434-441.
3. Roehrborn CG et al The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. J Urol 2008; 179(2):616-621.
4. Barkin J et al: Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride. Eur Urol 2003; 44:461-466.
5. Andreole et al Effect of Dutasteride on the risk of prostate cancer N Engl J Med 2010; 362: 1192-1202.
6. Schröder FH et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009; 360: 1320-8.
7. Draisma G et al. Lead times and overdetetection due to prostatespecific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 868-78.
8. Walsh PC. Chemoprevention of prostate cancer. N Eng J Med 2010; 362: 1237-8.
9. Dialogo sui farmaci n.4 luglio-agosto 2010.
10. Pacchetto CEVEAS IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA.
11. Scheda tecnica AVODART.