

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI SILODOSINA G04CA04 (UROREC<sup>®</sup>, SILODYX<sup>®</sup>)**

**Presentata da** Prof. Antonello De Lisa – Direttore S.C. Urologia P.O. SS Trinità ASL 8

**In data** gennaio 2012

**Per le seguenti motivazioni:**

*“La selettività di silodosina nei confronti del recettore alfa 1A è nettamente più elevata rispetto a quella per il recettore alfa 1B, che regola il tono muscolare vascolare. L'attività sugli organi target viene ad essere così massimizzata, mentre si riducono i potenziali effetti cardiovascolari e pressori.*

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

L'iperplasia Prostatica Benigna (IPB) è un disturbo che consiste in una iperplasia delle cellule muscolari lisce ed epiteliali entro la zona di transizione prostatica. L'aumento delle dimensioni della prostata può esercitare una pressione sul lume dell'uretra prostatica, con conseguente ostruzione graduale del flusso urinario. Sulla base di studi autoptici, si stima che la prevalenza dell'IPB sia dell'8% negli uomini di età compresa tra 31-40 anni, del 50% nei soggetti con più di 60 anni fino ad arrivare al 90% in coloro che hanno superato gli 80 anni.

Sebbene l'IPB abbia una bassa mortalità (uno studio condotto sui *database* dell'OMS indica che il tasso di mortalità europeo per IPB alla fine degli anni novanta era di 0,35/100.000 abitanti, con una calo di oltre il 90% rispetto ai valori degli anni cinquanta), gli studi di comunità dimostrano che l'aggravamento progressivo della sintomatologia porta a un peggioramento misurabile della qualità di vita (QoL).

L'IPB è una delle principali cause della comparsa di sintomi delle basse vie urinarie (*Lower Urinary Tract Symptoms* - LUTS) negli uomini. Più del 50% dei pazienti che presentano IPB soffre di LUTS<sup>3</sup>, i quali possono manifestarsi in due modalità differenti: disturbi della fase di riempimento (pollachiuria, nicturia, urgenza minzionale) e disturbi di svuotamento (minzione intermittente, svuotamento incompleto).

Lo scopo della terapia è migliorare i LUTS e la QoL e prevenire le complicazioni, come la ritenzione urinaria o la dilatazione del tratto urinario superiore.

La gestione iniziale dei soggetti affetti da LUTS può essere classificata in: 1) vigile attesa, 2) terapia medica, e 3) trattamento chirurgico. I pazienti con sintomi lievi vengono solitamente monitorati (vigile attesa); per passare poi al trattamento farmacologico quando i sintomi progrediscono (moderati o gravi) e incidono negativamente sulla QoL.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

#### Alfa1-litici

Il trattamento farmacologico di prima linea dei LUTS secondari a IPB prevede il ricorso agli antagonisti dei recettori alfa-adrenergici.

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

I farmaci alfa1-litici registrati in Italia per l'uso nei LUTS/IPB sono 4 e si differenziano per la struttura chimica: alfuzosina, doxazosina e terazosina sono derivati chinazolinici inizialmente sviluppati per il trattamento dell'ipertensione, mentre la tamsulosina è una metossibenzensulfonamide. Secondo le linee guida nazionali e internazionali vi è una sostanziale equivalenza terapeutica tra i farmaci finora presenti in commercio (tutti disponibili come farmaci bioequivalenti). Tra questi, la tamsulosina ha dimostrato una moderata affinità per il sottotipo recettoriale alfa1A, che media la contrazione della muscolatura liscia della prostata, incrementando la velocità massima del flusso urinario. Inoltre, il farmaco migliora i sintomi di irritazione e ostruzione nei quali la contrazione della muscolatura liscia delle basse vie urinarie svolge un ruolo importante.

La silodosina è il quinto farmaco antagonista del recettore alfa-adrenergico disponibile in Italia particolarmente selettivo per il sottotipo alfa1A.

La prescrizione di farmaci alfa1-litici per il trattamento dei LUTS/IPB è in continuo aumento sia per la ricerca da parte dei pazienti di un rapido sollievo ai sintomi senza dover ricorrere all'intervento sia per la crescente disponibilità di questi preparati. Tutti gli alfa1-litici vengono somministrati per via orale a un dosaggio dipendente dall'emivita. Terazosina e doxazosina necessitano di una monitoraggio iniziale della dose, mentre tamsulosina e alfuzosina possono essere prescritti a dose standard fin dall'inizio del trattamento.

### Inibitori della 5-alfa-reduttasi

Finasteride e dutasteride sono trattamenti appropriati per i sintomi urinari che comportano un peggioramento della QoL in pazienti con dimostrato aumento del volume prostatico.

## 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

### Indicazioni

Trattamento dei segni e sintomi dell'Iperplasia Prostatica Benigna (IPB).

### Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata è una capsula di Urorec (silodosina) 8 mg al giorno.

Nei pazienti con disfunzione renale moderata (CLCR da  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min) si consiglia una dose iniziale di 4 mg una volta al giorno, che può essere aumentata a 8 mg una volta al giorno dopo una settimana di trattamento, a seconda della risposta individuale del paziente. L'uso nei pazienti con disfunzione renale grave (CLCR  $< 30$  ml/min) è sconsigliato.

Non è raccomandato l'uso nei pazienti con disfunzione epatica grave dal momento che non sono disponibili dati al riguardo.

## 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia della silodosina è stata valutata in tre studi clinici controllati e randomizzati (RCT) di fase III, di cui due condotti negli Stati Uniti e pubblicati in un unico articolo, e uno condotto in Europa. Inoltre, l'efficacia a lungo termine del nuovo farmaco è stata valutata in due studi di sicurezza di estensione in aperto, uno condotto negli Stati Uniti e uno in Europa. Nei tre studi sono stati inclusi pazienti di età superiore ai 50 anni, affetti da IPB, che

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

avevano riportato un punteggio della scala IPSS (International Prostate Symptom Score)  $\geq 13$ , con un flusso urinario massimo (Qmax) di 4-15 mL/s e con un volume svuotato minimo  $\geq 125$  mL.

L'efficacia di silodosina è stata valutata utilizzando l'IPSS, una scala validata per la determinazione dei LUTS composta da sette domande, con riferimento alla sintomatologia presente nell'ultimo mese. A ciascuna domanda è associato un punteggio da 0 a 5 (punteggio totale massimo di 35): un punteggio totale compreso tra 0 e 7 indica la presenza di una sintomatologia lieve; tra 8 e 19 una sintomatologia moderata, maggiore di 20 indica sintomi gravi; una riduzione di 2 punti si considera clinicamente rilevante. Inoltre, l'IPSS include un'ottava domanda per valutare l'impatto dei sintomi urinari sulla QoL, il cui punteggio viene espresso da 0 a 6.

L'IPSS, pur presentando limiti di varia natura, è il più utilizzato tra i questionari per la valutazione dei sintomi urinari anche nell'ambito della sperimentazione clinica, pertanto consente un confronto indiretto dell'effetto del trattamento con quello di altri farmaci con la stessa indicazione.

Il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ha considerato appropriati gli endpoints primari e secondari degli studi presentati, dato che la valutazione della gravità dei sintomi è la misura di efficacia più importante dal punto di vista del paziente.

### Studi SI04009 e SI04010

I due RCT condotti negli Stati Uniti (SI04009 e SI04010) hanno previsto la randomizzazione 1:1 di 923 pazienti con IPB che sono stati assegnati al braccio di trattamento con silodosina 8 mg/die o placebo per 12 settimane. Gli studi prevedevano un periodo di run in di 4 settimane con il placebo, durante cui sono stati esclusi i pazienti con buona risposta al placebo (diminuzione del punteggio IPSS  $>30\%$  o aumento del Qmax  $>3$  mL/s).

L'endpoint primario era rappresentato dalla differenza nel punteggio IPSS rispetto al basale.

I risultati combinati degli studi mostrano che alla 12<sup>a</sup> settimana (tabella 1), i pazienti in trattamento con la silodosina mostravano una significativa riduzione del punteggio IPSS (-6,4 con la silodosina vs -3,5 placebo;  $p<0,001$ ). Tale riduzione era osservabile già dopo una settimana di trattamento.

Studio	Trattamento	Numero di pazienti	Valore di IPSS al basale	Differenza rispetto al basale	Differenza rispetto al placebo
SI04009	Silodosina 8 mg	233	22 $\pm$ 5	-6,5	p<0,001
	Placebo	228	21 $\pm$ 5	-3,6	
SI04010	Silodosina 8 mg	233	21 $\pm$ 5	-6,3	p<0,001
	Placebo	229	21 $\pm$ 5	-3,4	

Tabella 1: differenza nel punteggio IPSS rispetto al basale

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

Gli endpoint secondari sono i seguenti: valutazione del punteggio IPSS relativo ai disturbi della fase di riempimento e di svuotamento e la determinazione del Qmax. I risultati mostrano valori statisticamente significativi a favore della silodosina.

Ai pazienti che terminavano lo studio veniva offerta la possibilità di partecipare a uno studio di estensione in aperto della durata di 40 settimane. Alla fase di estensione hanno partecipato 661 pazienti. L'endpoint primario era la valutazione della sicurezza del farmaco, quello secondario era la differenza nel punteggio IPSS rispetto al basale. Dopo 9 mesi di trattamento, i risultati mostrano che nei pazienti precedentemente trattati con placebo è stata osservata una maggiore riduzione nel punteggio IPSS totale (-4,5;  $p<0,0001$ ) rispetto ai pazienti che proseguivano il trattamento con silodosina (-1,6;  $p<0,01$ ).

### Studio IT-CL 0215

Si tratta di uno studio RCT a tre bracci di trattamento per valutare la superiorità della silodosina rispetto al placebo e la non inferiorità rispetto alla tamsulosina sulla base della variazione del punteggio IPSS rispetto al basale.

In totale, 1.228 pazienti sono stati sottoposti a quattro settimane di run in con il placebo: durante questa fase sono stati esclusi i pazienti con buona risposta al placebo (diminuzione del punteggio IPSS  $\geq 25\%$ ). Sono stati randomizzati 977 pazienti con IPB, sebbene nell'analisi finale siano stati esclusi 22 soggetti da uno dei centri clinici a causa di una scarsa adesione alle norme di buona pratica clinica (GCP). I 955 pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 2:2:1 e inseriti nei seguenti bracci di trattamento: silodosina 8 mg/die ( $n=381$ ), tamsulosina 0,4 mg/die ( $n=384$ ) o placebo ( $n=190$ ) per 12 settimane.

L'endpoint primario è rappresentato dalla differenza nel punteggio IPSS rispetto al basale. Al termine dello studio, la riduzione del punteggio IPSS rispetto al basale era pari a -7 nel gruppo trattato con silodosina, -6,7 nel gruppo tamsulosina e -4,7 nel gruppo placebo; entrambi i trattamenti attivi si erano dimostrati superiori al placebo nel ridurre significativamente ( $p<0,001$ ) il punteggio IPSS (Tabella 2).

Trattamento	Numero di pazienti	Valore di IPSS al basale	Differenza rispetto al basale	Differenza rispetto al placebo (IC 95%)	Differenza tamsulosina-silodosina (IC 95%)
<b>Silodosina 8 mg</b>	371	19 $\pm$ 4	-7	-2,3 (da -3,2 a -1,4) $p<0,001$	0,4 (-0,4 – 1,1) non inferiorità
<b>Tamsulosina 0,4 mg</b>	376	19 $\pm$ 4	-6,7	-2,0 (da -2,9 a -1,1) $p<0,001$	
<b>Placebo</b>	185	19 $\pm$ 4	-4,7		

Tabella 2: differenza nel punteggio IPSS rispetto al basale

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

Gli endpoints secondari aggiuntivi dello studio IT-CL 0215 rispetto agli studi SI04009 e SI04010 sono:

- percentuale di pazienti con una riduzione del punteggio IPSS  $\geq 25\%$  rispetto al basale
- percentuale di pazienti con un aumento del Qmax  $\geq 30\%$  rispetto al basale

I risultati della riduzione del punteggio relativo ai disturbi della fase di riempimento e di svuotamento sono simili a quelli degli studi americani, mentre il trattamento con la silodosina e la tamsulosina non è stato statisticamente significativo nell'incrementare il Qmax..

Il CHMP ha evidenziato il fatto che l'esclusione dei pazienti eleggibili allo screening, ma con una risposta significativa al placebo dopo il periodo di 4 settimane di run-in con placebo, poteva introdurre un bias di selezione. In seguito a tale perplessità del CHMP è stata condotta un'analisi post-hoc che ha incluso anche i responder al placebo di tutti e tre gli studi. Tale analisi non ha modificato le conclusioni sull'efficacia della silodosina rispetto al placebo e sulla non inferiorità rispetto alla tamsulosina.

Nell'ambito dello studio IT-CL-0215 non è stata giustificata sufficientemente la scelta della differenza clinicamente rilevante (-2 punti) e il margine di non inferiorità (-1,5 punti). Inoltre, la rilevanza clinica dell'effetto del trattamento con la silodosina rispetto al placebo, vale a dire -2,3 punti (vedi tabella 2) nella scala IPSS dovrebbe essere giustificata. Per rispondere a tale osservazione del CHMP la ditta produttrice del farmaco ha presentato una review dei dati della letteratura che hanno mostrato come il cambiamento nel punteggio IPSS rispetto al basale osservato nel braccio di trattamento con la silodosina è simile a quello riportato per gli altri alfa-bloccanti, fornendo così una giustificazione per la scelta del margine di non inferiorità.

Analogamente, il valore di -2 punti del punteggio IPSS totale è stato considerato clinicamente rilevante sulla base della precedente evidenza clinica di mostrando che il livello minimo di percezione di miglioramento dei sintomi urinari moderati è di -1,9 punti.

Non sono disponibili dati di efficacia rispetto al placebo oltre le 12 settimane di trattamento. Il CHMP ha quindi messo in discussione i benefici a lungo termine della silodosina. La ditta produttrice ha risposto che la scelta di condurre studi della durata di 12 settimane si basa sul fatto che nei precedenti studi clinici condotti per valutare efficacia e sicurezza degli altri farmaci per il trattamento dell'IPB, la durata degli studi è stata di 12 settimane per via del fatto che i farmaci alfa-bloccanti hanno mostrato immediati benefici terapeutici. Inoltre, non esistono linee guida EMA per la conduzione di sperimentazioni cliniche relative a farmaci per il trattamento della IPB. Infine, la ditta produttrice ha affermato che i benefici a lungo termine della silodosina sono stati dimostrati in due studi in aperto, a lungo termine, condotti in più di 900 pazienti trattati per almeno 6 mesi e in più di 300 pazienti trattati per 12 mesi. In entrambi gli studi l'effetto del farmaco è apparso subito dopo l'inizio del trattamento e si è mantenuto nel tempo. Tuttavia, gli studi clinici di estensione in aperto, non controllati, sono considerati metodologicamente poco validi ai fini della valutazione di efficacia e sicurezza.

### **Sicurezza**

Sono stati condotti 36 studi clinici che forniscono dati di tollerabilità della silodosina in Europa, Stati Uniti e Giappone. Sono stati coinvolti soggetti sani o affetti da IPB, per un totale di circa 3.000 soggetti che hanno

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

ricevuto almeno una dose del farmaco. Ulteriori informazioni sulla sicurezza sono state fornite da dati post-marketing in Giappone dal gennaio 2006 fino al gennaio 2008.

La dimensione del campione per la valutazione della sicurezza, sia in termini di numero di pazienti sia di durata del trattamento, rispetta quanto richiesto dalle linee guida ICH topic E1 "Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety". Le caratteristiche demografiche della popolazione utilizzata per la valutazione della sicurezza sono rappresentative della popolazione di pazienti target.

Negli studi controllati con placebo sono stati osservati eventi avversi in 268 pazienti (28,8%) su 931 trattati con la silodosina e in 66 pazienti (9,0%) su 733 trattati con il placebo. Gli eventi avversi più comuni (>1%) durante il trattamento con silodosina sono stati eiaculazione retrograda (23,6%), vertigini (2,1%), ipotensione ortostatica (1,3%), congestione nasale (1,3%), cefalea (1,3%) e diarrea (1,0%). Le reazioni avverse osservate in più di un paziente nella popolazione complessiva includono dolore ai testicoli, difficoltà nella minzione, orticaria, prurito, artralgia e visione offuscata (n=2 ciascuna, 0,1%).

La comparsa di eventi avversi non è stata associata con l'inizio o con la durata del trattamento. Non sono state osservate differenze notevoli legate all'età in termini di incidenza di eventi, con l'eccezione della eiaculazione retrograda che è stata osservata una maggiore frequenza nei soggetti più giovani (rispettivamente <65 anni e <75 anni vs >65 e >75 anni, 32,4% e 25,7% vs 14,7% e del 6,8%).

Non sono stati registrati eventi cardiaci correlati alla silodosina, né aumenti dell'intervallo QT.

### Altri eventi avversi significativi

Durante la chirurgia della cataratta è stata osservata la sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS) prevalentemente nei pazienti in trattamento o precedentemente trattati con la tamsulosina. Un caso di IFIS si è verificato anche con la silodosina in uno studio in aperto negli Stati Uniti e nell'esperienza post-marketing in Giappone, mentre non sono stati segnalati casi nello studio europeo. Ci sono state delle segnalazioni isolate anche con altri alfa1-bloccanti, pertanto la possibilità di un effetto di classe non può essere esclusa.

Il CHMP ha espresso preoccupazione per l'elevato tasso di disturbi dell'eiaculazione nei pazienti trattati con la silodosina ed ha chiesto ulteriori informazioni su altri eventi avversi correlati, nonché sul loro impatto sulla vita sessuale dei pazienti.

L'eiaculazione retrograda è dovuta all'antagonismo potente e selettivo sul recettore alfa-1, con conseguente marcato rilassamento della muscolare liscia del tratto urinario inferiore e del tratto genitale. Non c'è stata evidenza di danni al sistema urologico e l'effetto della silodosina sulla eiaculazione è transitorio e reversibile, in assenza di effetti permanenti sulla fertilità.

La silodosina non sembra avere un effetto clinicamente significativo sui valori di laboratorio testati, tra cui il PSA sierico.

Vi è una limitata esperienza dell'uso di silodosina in pazienti con insufficienza renale moderata e nessuna esperienza in pazienti con grave insufficienza renale e insufficienza epatica.

In conclusione, il profilo di sicurezza della silodosina può essere considerato simile ad altri alfa-1 bloccanti, ad esclusione dell'importante dato di maggiore frequenza di eiaculazione retrograda.

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

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Non sono disponibili studi di confronto diretto della silodosina con altri farmaci impiegati per le stesse indicazioni ad eccezione dello studio di non inferiorità con la tamsulosina. In tale studio è stata dimostrata la non-inferiorità della silodosina rispetto alla tamsulosina. L'efficacia clinica è pertanto sovrapponibile a quella di altri alfa-bloccanti, ma con maggiore incidenza di eiaculazione retrograda. Il costo è maggiore.

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

Sulla base dei dati di efficacia e sicurezza provenienti dagli studi clinici e dalle esperienze post-marketing la silodosina non ha mostrato un rapporto rischio/beneficio migliore degli altri alfa-bloccanti presenti in PTR con la stessa indicazione. Inoltre, la somministrazione di silodosina (ampiamente metabolizzata dalla isoforma CYP3A4 del citocromo P450) richiede particolare cautela in caso di concomitante assunzione di farmaci inibitori del CYP3A4.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Silodosina 8 mg/die	14,63 €
Tamsulosina 0,4 mg/die	4,41 €
Alfuzosina 10 mg/die	8,78 €
Doxazosina 2-4 mg/die	7,43 €-9,72 €
Terazosina 5-10 mg/die	8,27 €-16,54 €

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

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

### MOTIVAZIONI

Sulla base dei dati di efficacia e sicurezza provenienti dagli studi clinici e dalle esperienze post-marketing la silodosina non ha mostrato un rapporto rischio/beneficio migliore degli altri alfa-bloccanti presenti in PTR con la stessa indicazione. Inoltre, la somministrazione di silodosina (ampiamente metabolizzata dalla isoforma CYP3A4 del citocromo P450) richiede particolare cautela in caso di concomitante assunzione di farmaci inibitori del CYP3A4. Presenta un costo maggiore rispetto a -bloccanti presenti in PTR.

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

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. American Urological Association Guideline. Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Chapter 1. [www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph](http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph)
2. Schilit S et al. Silodosin: a selective alpha1A-adrenergic receptor antagonist for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Clinical Therapeutics 2009; 31: 2489-502
3. Linee guida sull'iperplasia prostatica benigna Associazione Urologi (aggiornamento 2009) [http://www.snlg-iss.it/cms/files/iperplasia\\_prostatica.pdf](http://www.snlg-iss.it/cms/files/iperplasia_prostatica.pdf)
4. Pacchetto informativo sui Farmaci. Iperplasia prostatica benigna, 2007. <http://www.ceveas.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/16>
5. Canadian Urology Association. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. [www.cuaj.ca/cuaj-jauc/vol4-no5/6-cuaj-guideline-bph-oct-10.pdf](http://www.cuaj.ca/cuaj-jauc/vol4-no5/6-cuaj-guideline-bph-oct-10.pdf)
6. RCP tamsulosina
7. RCP silodosina (Urorec)
8. Marks LS et al. Rapid efficacy of the highly selective alpha 1a adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. J urol 2009; 181: 2634-40
9. Chapple CR et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. Eur Urol 2011; 59: 342-52
10. CHMP Assessment Report for Urorec [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001092/WC500074183.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001092/WC500074183.pdf)
11. Marks LS et al. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. Urology 2009; 74: 1318-22