



ALLEGATO A

Raccomandazioni per il corretto utilizzo dei farmaci inibitori della 5 alfa-reduttasi nel “Trattamento dei pazienti affetti da Iperplasia Prostatica Benigna (IPB)” . Versione1.0

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 portare a 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).

Il trattamento farmacologico del paziente con ipertrofia prostatica è finalizzato a migliorare la qualità di vita, attenuando la sintomatologia disurica e riducendo il rischio di una progressione verso un danno vescicale irreversibile. Nei pazienti con disturbi lievi delle basse vie urinarie, in cui il rischio di progressione della patologia è considerato minimo, l'approccio terapeutico indicato dalle principali linee guida nazionale e internazionali è quello della vigile attesa (watchful waiting).

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

- 1) i farmaci **antagonisti dei recettori alfa-adrenergici** che, pur fornendo un rapido sollievo sintomatico, non riducono il rischio di complicanze legate alla progressione della malattia, quali la ritenzione urinaria acuta e la chirurgia correlata alla IPB. I principi attivi appartenenti a questa categoria sono rappresentati da: Terazosina, Alfuzosina, Tamsulosina, Doxazosin e



Silodosina.

- 2) i farmaci **inibitori della 5 alfa-reduttasi** che agiscono inibendo in modo specifico l'enzima 5 alfa-reduttasi che converte il testosterone in diidrotestosterone (DHT), ormone intraprostatico attivo. Il ridotto livello di DHT produce una riduzione del volume della prostata, aumento del flusso urinario e miglioramento della sintomatologia urinaria, riduzione del rischio di AUR e minore ricorso ad interventi chirurgici. I principi attivi Dutasteride (ancora coperto da brevetto e caratterizzato da un costo pari a circa il doppio rispetto all'analogo di categoria) e Finasteride (a brevetto scaduto ed a minor costo, inserito in Lista di Trasparenza AIFA) fanno parte di questa categoria di farmaci. Dal punto di vista del meccanismo d'azione, le differenze sostanziali tra i due principi attivi sono rappresentate dal fatto che, mentre la Finasteride inibisce selettivamente l'isoforma di tipo 2 dell'enzima 5-alfa reduttasi, localizzata principalmente nella prostata, la Dutasteride agisce anche sull'isoenzima di tipo 1 presente soprattutto nella cute e nel fegato ed in misura minore nella ghiandola prostatica.

L'analisi dei dati di spesa e consumo di tali medicinali nella regione Puglia (Tab.1), effettuata dal Servizio Politiche del Farmaco regionale mediante il Sistema Ministeriale Tessera Sanitaria (TS), evidenzia chiaramente che la categoria dei farmaci che incide maggiormente sulla spesa farmaceutica regionale convenzionata è quella degli **inibitori della 5 alfa-reduttasi** e che, all'interno della stessa, l'elevato ed anomalo ricorso alla scelta terapeutica a maggior costo (Dutasteride), da solo incide per il 50% sul totale della spesa di tutti i farmaci per il trattamento dell'IPB.

TIPOLOGIA DI FARMACO PER IPB	ATC 5	Descrizione ATC 5	ITALIA - DDD x 1000 assistibili/die	PUGLIA - DDD x 1000 assistibili pesati su base nazionale/die	Δ PUGLIA/ITALIA DDD x 1000 assistibili pesati /die	Δ % PUGLIA/ITALIA DDD x 1000 assistibili pesati /die	PUGLIA - Spesa lorda	PUGLIA - spesa lorda x 1000 assistibili/die	ITALIA - spesa lorda x 1000 assistibili/die (*)	Δ PUGLIA/ITALIA spesa lorda x 1000 assistibili/die	Δ % PUGLIA/ITALIA spesa lorda x 1000 assistibili/die	COSTO MEDIO X DDD PUGLIA
ALFA BLOCCANTE	G04BX49	DOXAZOSINA	0,219	0,164	-0,055	-25,20%	98,563	€ 0,07	€ 0,09	-0,0233692	-25,19%	€ 0,424
	G04CA01	ALFUZOSINA	7,959	10,917	2,958	37,16%	4.136.231	€ 2,91	€ 2,08	0,832566009	40,03%	€ 0,267
	G04CA02	TAMSULOSINA	9,602	8,695	-0,907	-9,45%	3.752.391	€ 2,64	€ 2,79	-0,1462841	-5,25%	€ 0,304
	G04CA03	TERAZOSINA	1,518	1,505	-0,014	-0,89%	786.322	€ 0,55	€ 0,53	0,02516105	4,76%	€ 0,368
	G04CA04	SILODOSIN	4,541	4,302	-0,239	-5,28%	3.136.218	€ 2,21	€ 2,33	-0,1230235	-5,28%	€ 0,513
INIB. 5-A REDUTTASI	G04CB01	FINASTERIDE	3,479	2,688	-0,791	-0,227	1.795.727,880	1,257	1,577	-0,319	-0,203	0,468
	G04CB02	DUTASTERIDE	7,270	9,674	2,404	33,07%	13.470.052	€ 9,49	€ 7,13	2,35564392	33,04%	€ 0,981

Sulla base di tali dati, al fine di verificare il grado di appropriatezza prescrittiva e se, effettivamente, il ricorso alla scelta terapeutica a maggior costo (Dutasteride) tra i farmaci inibitori della 5 alfa-reduttasi risulti giustificato da rilevanti evidenze scientifiche, in termini di efficacia e sicurezza, nel trattamento dell'IPB, è stata effettuata una revisione degli studi clinici più rilevanti inerenti tali medicinali.

Evidenze disponibili e loro trasferibilità



- 1) La Dutasteride è stata valutata con tre studi RCT di fase 3 sostanzialmente identici: ARIA 3001, 3002, 3003 multicentrici, in doppio cieco, controllati vs placebo, della durata di 2 anni, i cui risultati sono stati analizzati e pubblicati in forma aggregata. Sono stati randomizzati a Dutasteride 0,5 mg/die o a placebo 4.325 soggetti con un'età ≥ 50 anni, sintomi di grado moderato o grave, flusso urinario massimo (Qmax) ≤ 15 ml/s, volume prostatico totale (TPV) ≥ 30 cm³. L'analisi sulla popolazione Intention To Treat (ITT) ha valutato come end point primari il miglioramento dello score sintomatologico AUA-SI e l'incidenza di ritenzione urinaria acuta (AUR).

A 24 mesi è stata riscontrata una riduzione del punteggio AUA-SI di 4,5 punti nei trattati vs 2,3 nel gruppo placebo; la significatività statistica è stata raggiunta già al sesto mese di trattamento. L'incidenza di AUR è stata dell'1,8% nel gruppo Dutasteride (39 casi) rispetto al 4,2% nel gruppo placebo (90 casi), $p < 0,001$. Rispetto ai valori basali, la riduzione media del TPV è stata del 25,7% nei trattati in confronto ad un incremento del 1,7% nei soggetti randomizzati a placebo.

Statisticamente significativa la differenza tra i due bracci relativamente al Qmax (+ 2,2 ml/s vs + 0,6 ml/s). L'incidenza di interventi chirurgici è stata del 2,2% con Dutasteride (47 interventi) rispetto al 4,4% con placebo (89 interventi), $p < 0,001$. I valori di DHT, a 24 mesi, si sono ridotti del 90,2% nei trattati contro un aumento del 9,6% nel gruppo placebo. Il trattamento con il principio attivo Dutasteride ha comportato una diminuzione dei valori di PSA di circa il 50%.

Per tutti e 3 gli RCT è stata prevista una ulteriore fase in aperto della durata di 24 mesi, il cui obiettivo era quello di stabilire l'efficacia clinica e la sicurezza a lungo termine di Dutasteride. I risultati hanno sostanzialmente confermato l'efficacia di Dutasteride anche a 48 mesi sia in termini di end point primari che secondari.

Dai 3 studi registrativi vs placebo è risultato che Dutasteride è efficace relativamente agli end point proposti mostrando un profilo di tollerabilità accettabile.

- 2) È stato condotto inoltre un trial multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli, di confronto verso comparator attivo, che è rappresentato dallo studio CombAT a tre bracci: Dutasteride (Avodart) 0,5 mg/die (n=1.623), Tamsulosina 0,4 mg/die (n=1.611) e la combinazione di Dutasteride (Avodart) 0,5 mg più Tamsulosina 0,4 mg (n=1.610).



Sono stati inclusi soggetti con sintomi di IPB di grado da moderato a grave che avevano una prostata di volume maggiore/uguale a 30 ml e valori di PSA compresi in un intervallo di 1,5-10 ng/ml. Circa il 53% dei pazienti era stato trattato precedentemente con un inibitore della 5 alfa reduttasi o con un alfa bloccante. L'end-point primario di efficacia durante i primi 2 anni di trattamento è stato il cambiamento nell'International Prostate Symptom Score (IPSS), uno strumento di 8 domande basato sul questionario AUA-SI con una domanda aggiuntiva sulla qualità della vita.

Gli endpoint secondari di efficacia a 2 anni di trattamento includevano la velocità massima di flusso urinario (Qmax) e il volume prostatico. La combinazione raggiungeva una significatività per l'IPSS dal 3° mese rispetto a Dutasteride (Avodart) e dal 9° mese rispetto a Tamsulosina. Per il Qmax la combinazione raggiungeva una significatività dal 6° mese sia rispetto a Dutasteride (Avodart) che a Tamsulosina.

L'endpoint primario di efficacia a 4 anni di trattamento è stato il tempo di comparsa del primo evento di AUR (acute urinary retention - ritenzione urinaria acuta) o di intervento chirurgico correlato all'IPB. Dopo 4 anni di trattamento la terapia di combinazione ha ridotto in maniera statisticamente significativa il rischio di AUR o di intervento chirurgico correlato all'IPB (riduzione del rischio del 65,8% $p < 0,001$ [95% CI da 54,7% a 74,1%]) rispetto alla monoterapia con tamsulosina. L'incidenza di AUR o di intervento chirurgico correlato all'IPB entro il 4° anno è stata del 4,2% per la terapia di combinazione e dell'11,9% per la Tamsulosina ($p < 0,001$). Rispetto alla monoterapia con Dutasteride (Avodart), la terapia di combinazione ha ridotto il rischio di AUR o di intervento chirurgico correlato all'IPB del 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI da -10,9% a 41,7%]). L'incidenza di AUR o di intervento chirurgico correlato all'IPB entro il 4° anno è stata del 4,2% per la terapia di combinazione e del 5,2% per Dutasteride (Avodart).

- 3) Lo studio EPICS è l'unico studio, di confronto diretto di Dutasteride vs Finasteride inteso a "Verificare l'efficacia e la sicurezza di Dutasteride confrontata verso Finasteride nel trattamento di uomini con iperplasia prostatica benigna sintomatica (BPH) per 12 mesi". Lo studio, finanziato dalla stessa ditta farmaceutica GlaxoSmithKline che commercializza il farmaco Dutasteride, è iniziato nel 1998, la sua fase in doppio cieco è stata completata nell'ottobre del 2000 e la fase di estensione in aperto si è chiusa nel febbraio del 2003. I risultati dello studio sono stati però pubblicati sul BJU solo nel gennaio del 2011, con ben 8 anni di ritardo, nel corso dei quali Dutasteride è entrata in commercio con un battage informativo che sottolineava la maggiore efficacia rispetto a Finasteride per l'effetto su 2 forme di recettori.**



I risultati dello studio EPICS riportano *“Conclusions: Dutasteride and finasteride, when administered for 12 months, were similarly effective in reducing prostate volume and improving Qmax and urinary symptoms associated with BPH in men with an enlarged prostate.”* l’unico studio di confronto diretto Dutasteride vs Finasteride, mostrano invece la sostanziale equivalenza tra i due principi attivi.

- 4) Nel corso degli ultimi anni, sono stati poi condotti alcuni studi retrospettivi:
- Lo studio Helfand, pubblicato nel 2010 ha valutato retrospettivamente la velocità di cambiamento del PSA (prostate specific antigen) attraverso 4 misurazioni del PSA condotte prima e dopo lo switch tra Dutasteride (disponibile solo il brand) e Finasteride (brand ed equivalente) o viceversa (Finasteride brand vs equivalente o Dutasteride).

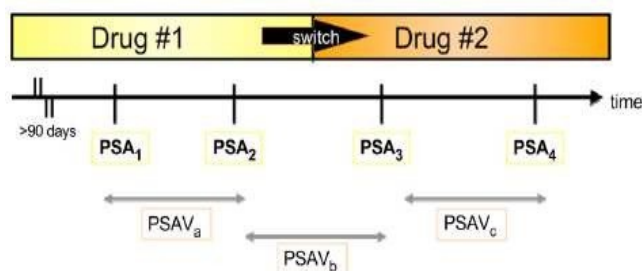


Table 2. Serum PSA at various study time points

	Mean \pm SD PSA (ng/ml)	p Value (PSA ₂ vs PSA ₃)	n. pazienti/gruppo
Group 1:			
PSA ₁	2.49 \pm 0.78		
PSA ₂	1.08 \pm 0.75	0.88	n=8
PSA ₃	1.16 \pm 0.72		
PSA ₄	0.94 \pm 0.60		
Group 2:			
PSA ₁	4.15 \pm 2.89		
PSA ₂	2.42 \pm 2.28	0.26	n=21
PSA ₃	2.55 \pm 2.33		
PSA ₄	2.80 \pm 2.75		
Group 3:			
PSA ₁	4.74 \pm 3.77		
PSA ₂	4.33 \pm 4.10	0.02	n=49
PSA ₃	3.82 \pm 4.18		
PSA ₄	3.00 \pm 3.72		
Group 4:			
PSA ₁	3.24 \pm 4.26		
PSA ₂	2.37 \pm 3.37	0.21	n=77
PSA ₃	2.21 \pm 2.74		
PSA ₄	2.03 \pm 2.67		

Legenda: D=Dutasteride, F=Finasteride (equivalente), P=Finasteride (Proscar/brand)

La dimensione campionaria dello studio Helfand e di alcuni gruppi in particolare rendono praticamente prive di significato statistico e scientifico le conclusioni dello



studio.

- Lo studio Cindolo, retrospettivo osservazionale, dal titolo “The effects of dutasteride and finasteride on BPH-related hospitalization, surgery and prostate cancer diagnosis: a record-linkage analysis” viene da alcune parti indicato a supporto di Dutasteride rispetto a finasteride in particolare per “l’aumento dei costi diagnostici” associati a finasteride. Lo studio, pubblicato sul World Journal of Urology nel 2013 e condotto da autori di alcuni Dipartimenti ospedalieri italiani di urologia di concerto con il Dipartimento di Farmacologia e Epidemiologia del Consorzio Mario Negri Sud, conclude come di seguito:

“Conclusions: These findings suggest that the clinical effects of dutasteride and finasteride might be different. Patients treated with dutasteride seem to be less likely to experience BPH-related hospitalization. Comparative studies are needed to confirm these results.”

sostenendo che i pazienti trattati con Dutasteride sembrano avere meno probabilità di presentare ospedalizzazioni da IPB correlate. Lo studio di coorte retrospettivo, ha incluso uomini di età ≥ 40 anni che avevano ricevuto prescrizioni per almeno 10 scatole/anno tra 1 gennaio 2004 e il 31 dicembre 2004 e sono stati seguiti per 5 anni.

Sussistono perplessità in merito al criterio di inclusione dei pazienti in terapia con almeno 10 scatole/anno.

Valutazioni in termini di Sicurezza

Gli effetti collaterali di Dutasteride, evidenziati nel corso degli studi clinici considerati, sono essenzialmente legati alla sfera sessuale e cioè disfunzione erettile, ridotta libido, disturbi dell'eiaculazione e ginecomastia. L'incidenza di tali eventi è risultata maggiore durante il primo anno di trattamento, per poi diminuire nel tempo, tranne per la ginecomastia che invece si è mantenuta costante.

Per Finasteride, l'impotenza e diminuzione della libido sono le reazioni avverse più frequenti e tra gli effetti collaterali non comuni si registrano: disturbi dell'eiaculazione, tensione mammaria, aumento di volume della mammella. Gli effetti avversi di Dutasteride e Finasteride appaiono analoghi.

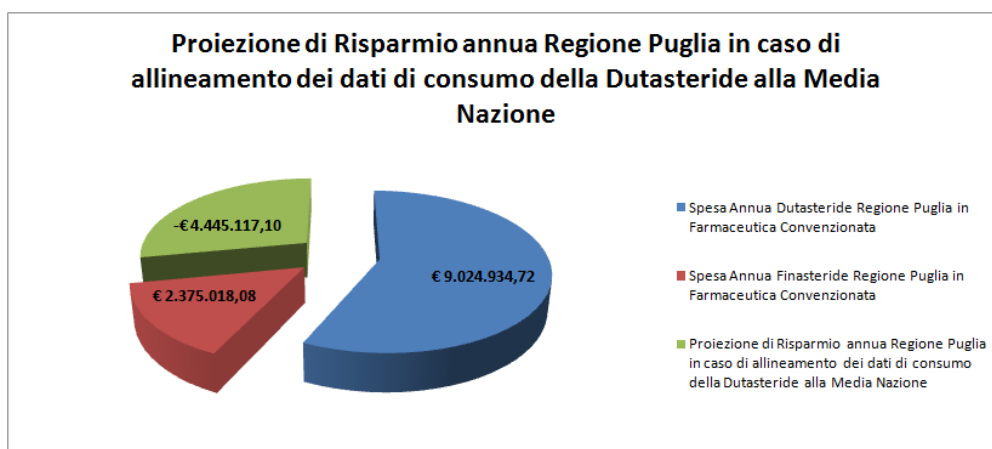
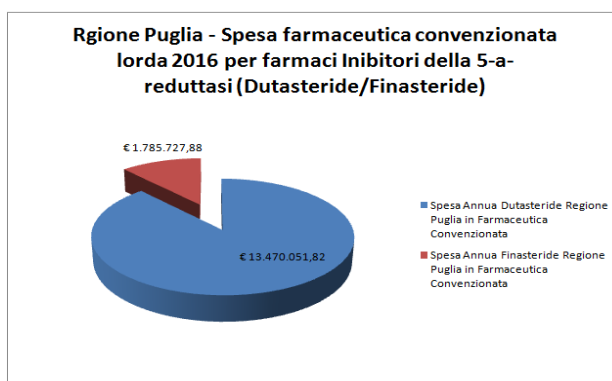
Conclusioni

Dalla valutazione di Finasteride e Dutasteride emerge per quest'ultima, un costo più elevato (pari a circa il doppio) rispetto a Finasteride a parità di evidenze scientifiche di efficacia e sicurezza, che allo stato, incide fortemente sulla spesa farmaceutica



convenzionata della Regione Puglia; tale anomalo andamento prescrittivo risulta peraltro difforme dai dati di spesa e consumo della media nazionale, rilevati mediante il sistema TS.

Nell'ipotesi di riduzione del consumo di Dutasteride tale da allineare lo stesso alla media Nazionale (-33 %) e di utilizzo, al posto di tale farmaco, del p.a. a minor costo Finasteride, il risparmio annuo stimato su scala regionale per la Puglia ammonterebbe a circa 3.855.826,90 .



Raccomandazioni della Commissione Regionale Farmaci (CTRF)

1. Nel trattamento dell'IPB, ove ritenuto necessario in base ad esigenze cliniche, avviare una terapia con farmaci inibitori della 5 alfa-reduttasi, si raccomanda di utilizzare come prima scelta il principio attivo a minor costo ed a brevetto scaduto Finasteride che, a parità di efficacia e sicurezza clinica, rappresenta la scelta terapeutica con miglior rapporto costo/efficacia.



2. In considerazione dell'elevato impatto sulla spesa farmaceutica convenzionata che caratterizza ad oggi la prescrizione del farmaco a base del p.a. Dutasteride (Avodart), ancora coperto da brevetto, per quanto riguarda i pazienti già arruolati in terapia con Dutasteride, è raccomandato effettuare, sia da parte dei medici specialisti che dei MMG, una rivalutazione clinica dei pazienti finalizzata a verificare la possibilità effettuare uno switch verso il farmaco a minor costo Finasteride.

La CTRF si riserva comunque di aggiornare le presenti valutazioni di costo efficacia sui farmaci **inibitori della 5 alfa-reduttasi** laddove sopravvengano successive variazioni in termini di economicità delle scelte terapeutiche derivanti dalla scadenza brevettuale di Dutasteride ovvero alla ridefinizione del costo di acquisto dello stesso in farmaceutica convenzionata.

Bibliografia

- ← - Riassunto Caratteristiche del Prodotto Avodart® (Dutasteride).
- ← - Riassunto Caratteristiche del Prodotto Proscar® (Finasteride).
- ← - Dialogo sui farmaci n.3/2004.
- ← - Curtis Nickel et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS) BJU International 2011; 108: 388-394.
- 0 - Cindolo et al. The effects of dutasteride and finasteride on BPH-related hospitalization, surgery and prostate cancer diagnosis: a record-linkage analysis World J Urol (2013) 31:665-671.
- ← - Helfand et al. Consequences of Switching 5_-Reductase Inhibitors on Prostate Specific Antigen Velocity The Journal of Urology Vol. 184, 218-223, July 2010.