



## SILODOSINA NELL'IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA

### Indicazioni registrate

Trattamento dei segni e sintomi dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).

### Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco richiesto con inquadramento sintetico della patologia di interesse<sup>1</sup> e meccanismo d'azione

La silodosina è un alfa-bloccante registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna (IPB). Si tratta del 6° principio attivo della classe con questa indicazione terapeutica, il 5° disponibile in Italia. La silodosina è altamente selettiva nei confronti dei recettori alfa1A localizzati principalmente nel collo vescicale e nella prostata<sup>1</sup>. Il blocco di questo sottotipo recettoriale determina un rilassamento del tono della muscolatura liscia e riduzione della resistenza al flusso urinario con conseguente miglioramento dei sintomi irritativi legati al riempimento, come pollachiuria, nicturia, urgenza minzionale e di quelli ostruttivi come minzione intermittente e svuotamento incompleto associati all'IPB (LUTS). Il farmaco presenta un'affinità molto più bassa per i recettori alfa1B presenti sulla muscolatura liscia vascolare; l'antagonismo su questi sottotipi recettoriali provoca un rilasciamento vascolare sistemico con rischio di ipotensione posturale e sincope.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La gestione iniziale dei LUTS può essere classificata in:

- 1) vigile attesa
- 2) terapia medica
- 3) trattamento chirurgico

La terapia medica consiste nell'uso di:

- Inibitori della 5  $\alpha$ -reduttasi (*finasteride*, *dutasteride*) o
- Antagonisti del recettore  $\alpha$ -adrenergico (*terazosina*, *doxazosina*, *tamsulosina*, *alfuzosina*, *prazosina*).

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità<sup>2</sup>

L'efficacia della silodosina è stata studiata in 4 studi randomizzati controllati in doppio cieco, multicentrici della durata di 12 settimane: 1 di fase II (USA) e 3 di fase III (2 USA e 1 EU l'unico anche vs controllo attivo/tamsulosina). Inoltre l'efficacia e la sicurezza della silodosina a lungo termine sono state valutate in due studi open-label di 40 settimane (1 USA extension of studies SI04009 and SI04010 e 1 EU extension of study IT-CL 0215).

L'efficacia di silodosina è stata valutata utilizzando l'International Prostate Symptom Score (IPSS), dopo una fase di run-in di 4 settimane in singolo cieco con placebo.

Erano includibili negli studi, pazienti con punteggio IPSS  $\geq 13$  e presenza di ostruzione vescicale definito come Qmax tra 4 e 15 mL/sec, con un volume minimo di svuotamento  $\geq 125$ .

<sup>1</sup> Informazione sui Farmaci 08/2011

<sup>2</sup> EPAR

Sono stati esclusi sia pazienti trattati con alfa-bloccanti o inibitori della 5-alfa-riduttasi, sia pazienti che hanno risposto marcatamente al placebo nella fase di run-in (es. riduzione  $\geq 30\%$  della scala IPSS, o aumento di 3 mL/sec della Qmax negli studi USA e una riduzione  $>25\%$  della scala IPSS in EU).

L'obiettivo primario di tutti gli studi era determinare se silodosina 8 mg, 1 volta al giorno per 12 settimane, era superiore al placebo come sollievo sui sintomi dell'IPB. Nello studio europeo è stata inoltre valutata la non inferiorità di silodosina vs tamsulosina 0,4 mg somministrata una volta/die.

Tra gli obiettivi secondari c'erano la valutazione della sicurezza e della qualità della vita.

L'end-point primario era il cambiamento rispetto al baseline della scala IPSS (domande 1-7 riferite ai sintomi). Gli end-point primari e secondari sono stati ritenuti dal CHMP/EMA appropriati tenuto conto che la valutazione della la severità dei sintomi è la misura di outcome più importante dal punto di vista del paziente.

Nello studio europeo (IT-CL-0215), il valore di 2 era assunto come la differenza minima clinicamente significativa ed è stato utilizzato per calcolare la dimensione del campione nel confronto di superiorità vs placebo, mentre 1,5 era il valore considerato come la massima differenza non clinicamente significativa nel confronto di non-inferiorità tra i due trattamenti attivi.

I risultati sono i seguenti:

<u>Final analysis excluding subjects enrolled at site 068</u> (See End-of-Text Tables)	Silodosin 8 mg	Tamsulosin 0.4 mg	Placebo
- ITT population	N=371	N=376	N=185
Baseline (mean $\pm$ SD)	19 $\pm$ 4	19 $\pm$ 4	19 $\pm$ 4
Change from baseline to endpoint (adjusted means)	-7.0	-6.7	-4.7
Difference active - placebo (95% CI)	-2.3 (-3.2, -1.4) <sup>1</sup>	-2.0 (-2.9, -1.1) <sup>1</sup>	
Difference tamsulosin-silodosin (95% CI)	0.3 (-0.4, 1.0) <sup>2</sup>		
- PP population	N=346	N=347	N=168
Baseline (mean $\pm$ SD)	19 $\pm$ 4	19 $\pm$ 4	19 $\pm$ 4
Change from baseline to Week 12 (adjusted means)	-7.0	-6.7	-4.8
Difference active - placebo (95% CI)	-2.2 (-3.2, -1.3) <sup>1</sup>	-1.9 (-2.8, -0.9) <sup>1</sup>	
Difference tamsulosin-silodosin (95% CI)	0.4 (-0.4, 1.1) <sup>2</sup>		

<sup>1</sup> p< 0.001 vs placebo  
<sup>2</sup> Non-inferiority

In merito alle valutazioni sull'efficacia clinica di silodosina, va segnalata la non sufficiente giustificazione a supporto della scelta di -2 punti, quale differenza clinicamente rilevante dal punto di vista sia statistico, sia clinico. EMA inoltre ha evidenziato che la rilevanza clinica dell'effetto del trattamento precisamente tra -2,3 a -2,8 della scala IPSS della silodosina rispetto al placebo, non è stabilita.

Dalle evidenze risulta che l'effetto del trattamento osservato nello studio europeo è stato simile a quello osservato con gli altri farmaci alfa-bloccanti.

Rispetto agli end-point secondari di efficacia, lo studio europeo, l'unico a 3 bracci, vs placebo e vs tamsulosina è stato il seguente:

<i>Secondary/ancillary endpoints</i>	<i>Study IT-CL-0215 Outcomes</i>	
	Change from baseline to endpoint	Difference silodosin-placebo at week 12 (95% CI)
IPSS irritative symptoms	Silodosin 8 mg (-2.5) Tamsulosin 0.4 mg (-2.4) Placebo (-1.8)	-0.7 (-1.1;-0.2)
IPSS obstructive symptoms	Silodosin 8 mg (-4.5) Tamsulosin 0.4 mg (-4.2) Placebo (-2.9)	-1.7 (-2.2;-1.1)
Change in Quality of life	Silodosin 8 mg (-1.1) Tamsulosin 0.4 mg (-1.1) Placebo (-0.8)	-0.3 (-0.5;-0.1)
Change in Qmax	Silodosin 8 mg (3.8) Tamsulosin 0.4 mg (3.5) Placebo (2.9)	0.84 (-0.13;1.81)

La percentuale di responders all'IPSS intesa come riduzione  $\geq 25\%$  è stata di 66,8%, 65,4% e 50,8% rispettivamente con silodosina, tamsulosina e placebo ed era statisticamente significativa vs quest'ultimo. La percentuale invece di responders al Qmax intesa come aumento  $\geq 30\%$  è stata di 46,6%, 46,5% e 40,5% rispettivamente con silodosina, tamsulosina e placebo e non è risultata statisticamente significativa in nessun gruppo di trattamento.

### Sicurezza

Negli studi controllati è stato osservato il 29% di evento avverso con silodosina rispetto al 9% con il placebo. Il profilo di sicurezza della silodosina è simile a quello degli altri bloccanti alfa-1adrenergici eccetto per l'evento avverso dell'eiaculazione retrograda che è molto più alto.

Tra gli eventi avversi più comuni, infatti l'eiaculazione retrograda è stato l'evento più frequente (24%) segnalato prevalentemente nella popolazione relativamente più giovane fin nel 30% dei casi.

Un'attenzione particolare va riservata ai pazienti in trattamento con silodosina che devono sottoporsi a intervento di cataratta per il potenziale rischio di Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS).

### Valutazione rischio/beneficio

Una riduzione media di 3 punti sui 35 totali della scala IPSS è percepita da un paziente con score di partenza tra 12 e 21 come un lieve miglioramento.

Il trattamento con silodosina<sup>3</sup> ha dimostrato essere leggermente superiore al placebo dopo 12 settimane di trattamento rispetto al basale nel punteggio della scala IPSS (tra -2,3 e -2.8) in tutti gli studi ed è risultato non inferiore alla tamsulosina (differenza = -0,3) nello studio europeo, l'unico vs controllo attivo.

La rilevanza clinica pertanto della variazione assoluta osservata nel punteggio IPSS è difficile da stabilire in quanto inferiore al punteggio considerato media come percezione di lieve miglioramento.

L'analisi condotta includendo anche i responder al placebo, non ha modificato le conclusioni e si è osservata una maggiore risposta nei pazienti con IPSS > 20 che presentavano quindi una condizione clinica più severa.

Il profilo di sicurezza di silodosina è paragonabile a quella di altri prodotti in questa classe terapeutica (alfa 1-antagonisti adrenergici), fatta eccezione per la frequenza di disturbi dell'eiaculazione che con silodosina è maggiore sia verso placebo che rispetto a tamsulosina. Nel 2013, la scheda di silodosina è stata aggiornata includendo il rischio di reazioni allergiche.

### Consumi e costo

Nonostante la disponibilità di 4 analoghi (terazosina, doxazosina, tamsulosina, alfuzosina) nel corso del 2013, si è osservato un importante aumento della prescrizione di silodosina (+45,4%) l'unico farmaco della classe degli alfa-adrenergici non scaduto di brevetto.

Si osserva anche che il costo di silodosina è quasi doppio se confrontato con gli altri alfa-adrenergici ed in particolare rispetto alla tamsulosina verso la quale non ha dimostrato apportare alcun valore aggiunto sia in termini di efficacia sia in termini di sicurezza.

Di seguito il dettaglio:

Descrizione anno 2013	AVEC						
	Spesa Lorda (€) gen-dic 13	Spesa Lorda (€) gen-dic 12	media var 13/12(%)	euro/DDD	n° DDD gen-dic 13	n° DDD gen-dic 12	media var 13/12(%)
ALFUZOSINA	933.971	935.302	0,3	0,26	3.568.480	3.527.970	1,6
TAMSULOSINA	1.621.256	1.595.343	2,0	0,28	5.743.380	5.560.720	3,9
TERAZOSINA	449.908	469.383	-4,0	0,35	1.272.476	1.303.188	-2,2
<b>SILODOSINA</b>	<b>507.538</b>	<b>351.129</b>	<b>49,5</b>	<b>0,51</b>	<b>988.710</b>	<b>703.020</b>	<b>45,4</b>
FINASTERIDE	982.020	979.973	1,6	0,60	1.645.155	1.624.425	2,9
DUTASTERIDE	2.688.015	2.505.850	4,7	0,98	2.741.940	2.556.120	4,7
<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI ALFA-ADRENERGICI</b>	<b>3.512.673</b>	<b>3.351.157</b>	<b>5,0</b>		<b>11.573.046</b>	<b>11.094.898</b>	<b>4,7</b>
<b>INIBITORI DELLA TESTOSTERONE 5-ALFA REDUTTASI</b>	<b>3.670.035</b>	<b>3.485.822</b>	<b>3,7</b>		<b>4.387.095</b>	<b>4.180.545</b>	<b>4,0</b>
<b>TOTALE</b>	<b>7.183.283</b>	<b>6.837.926</b>	<b>4,2</b>		<b>15.960.445</b>	<b>15.275.966</b>	<b>4,4</b>

<sup>3</sup> nei cui studi sono stati inclusi pazienti con IPSS score > 13

I principi attivi tamsulosina e alfuzosina sono farmaci di pari efficacia nel trattamento dell'IPB, sono stati posti in alternativa nell'ultima gara condotta. Il lotto di gara è stato aggiudicato a tamsulosina.

I principi attivi terazosina e doxazosina sono farmaci di pari efficacia nel trattamento dell'IPB, sono stati posti in alternativa nell'ultima gara condotta. Il lotto di gara è stato aggiudicato a terazosina.

### **Conclusioni**

Il 50% dei pazienti coinvolti negli studi risponde al placebo con una riduzione dello score IPSS pari a circa -4,7 punti. Il valore aggiunto rappresentato dal trattamento attivo è stato di ulteriori -2,3 punti, valore che è risultato statisticamente significativo ma il cui significato clinico non è stabilito.

Dalle evidenze risulta che l'effetto del trattamento con silodosina è simile a quello osservato con gli altri farmaci alfa-bloccanti così come il suo profilo di sicurezza fatta eccezione per la maggiore frequenza di disturbi dell'eiaculazione che è decisamente superiore sia rispetto al placebo sia alla tamsulosina.

Tenuto conto del costo doppio rispetto agli analoghi della stessa classe e dell'assenza di evidenze di benefici aggiuntivi in termini di sicurezza ed efficacia, non si ravvisa l'utilità dell'inserimento in prontuario terapeutico, né motivazioni a supporto della sua prescrizione tenuto conto della disponibilità degli analoghi.

### **Bibliografia**

- EPAR CHMP Assessment Report London, 10 January 2010
- Informazione sui Farmaci 08/2011
- Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation 19 September 2013 EMA/704813/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- EMA Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the member states
- Capelli et al. Ipertrafia prostatica benigna. Benefici e rischi dei farmaci disponibili. Pacchetti Informativi sui farmaci. 2007; 1:1-12
- Barry MJ et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association Symptom Index and the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index is perceptible to patients? The Journal of Urology 1995 Nov;154:1770-74.