

## DUTASTERIDE NELL'IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA

### Indicazioni registrate:

- 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:** adulti (inclusi gli anziani) il dosaggio raccomandato di Avodart è una capsula (0,5 mg) al giorno per via orale.

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

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).

### Trattamento di riferimento disponibile per la patologia

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

1) gli antagonisti dei recettori alfa-adrenergici 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. I farmaci appartenenti a questa classe sono: terazosina, alfuzosina, tamsulosina, doxazosin e silodosina.

2) gli 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 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 (GlaxoSmithKline) fa parte di questa classe di farmaci il cui capostipite è finasteride (MSD). Mentre 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.

In Prontuario Terapeutico AVEC:

- Tra gli antagonisti dei recettori alfa-adrenergici: terazosina, alfuzosina (solo 2,5 mg), tamsulosina e doxazosina;

*Silodosina non è presente né in PT RER né in PT AVEC*

- Tra gli inibitori della 5 alfa reduttasi: è inserita finasteride

*Dutasteride è nel PTR e non è presente in PT AVEC*

**Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità**

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  $\geq 50$  anni, sintomi di grado moderato o grave, flusso urinario massimo ( $Q_{max}$ )  $\leq 15$  ml/s, volume prostatico totale (TPV)  $\geq 30$  cm<sup>3</sup>. 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  $Q_{max}$  (+ 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. 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<sup>1</sup>.

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.

È stato condotto inoltre un trial multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli, di confronto verso comparator attivo è lo studio CombAT a tre bracci: Avodart 0,5 mg/die (n=1.623), tamsulosina 0,4 mg/die (n=1.611) e la combinazione di 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'endpoint 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 ( $Q_{max}$ ) e il volume prostatico.

La combinazione raggiungeva una significatività per l'IPSS dal 3° mese rispetto ad Avodart e dal 9° mese rispetto a tamsulosina. Per il  $Q_{max}$  la combinazione raggiungeva una significatività dal 6° mese sia rispetto ad 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%  $p < 0,001$

---

<sup>1</sup> Dialogo sui Farmaci n.3/2004

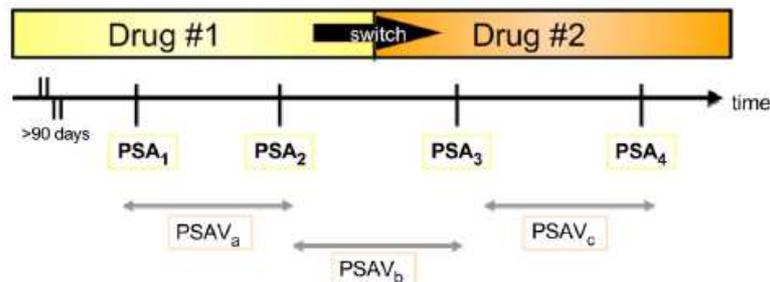
[95% CI da 54,7% a 74,1%]) rispetto alla monoterapia con tamsulosina. L'incidenza di AUR o di intervento chirurgico correlato all'IPB entro il 4° anno è stata del 4,2% per la terapia di combinazione e dell'11,9% per la tamsulosina ( $p < 0.001$ ). Rispetto alla monoterapia con Avodart, la terapia di 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 Avodart.

**Lo studio EPICS è l'unico studio, di confronto diretto di dutasteride vs finasteride inteso "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 GlaxoSmithKline 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 dutasteride per l'effetto sui 2 forme di recettori.

I risultati<sup>2</sup> dello studio EPICS, l'unico studio di confronto diretto dutasteride vs finasteride, mostra invece la sostanziale equivalenza tra i due principi attivi.

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

Legenda: D=dutasteride, F=finasteride (equivalente), P=finasteride (Proscar/brand)

<sup>2</sup> **“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.”

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 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 e conclude<sup>3</sup> 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  $\geq 40$  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.

### Cosa dicono le Linee Guida disponibili.

➤ Linee Guida Canadesi: 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia

#### 5 alpha-reductase inhibitors

**Optional:** The 5 alpha-reductase inhibitors (dutasteride and finasteride) are appropriate and effective treatments for patients with LUTS associated with demonstrable prostatic enlargement.<sup>28</sup> Several studies have demonstrated that in addition to improving symptoms, the natural history of BPH can be altered through a reduction in the risk of acute urinary retention (AUR) and the need for surgical intervention.<sup>28-31</sup> (Level 1 Evidence, Grade A Recommendation).

Prognostic factors suggesting the potential for BPH risk progression<sup>32-34</sup> include:

- Serum PSA  $>1.4$  ng/mL
- Age  $>50$
- Gland volume  $>30$  cc

➤ Linee Guida Americane: American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) revised 2010

**Option:** The combination of an alpha-blocker and a 5-ARIs (combination therapy) is an appropriate and effective treatment for patients with LUTS associated with demonstrable prostatic enlargement based on volume measurement, PSA level as a proxy for volume, and/or enlargement on DRE.

[Based on review of the data and Panel consensus.]

1. **Standard:** A guideline statement is a standard if: (1) the health outcomes of the alternative interventions are sufficiently well known to permit meaningful decisions and (2) there is virtual unanimity about which intervention is preferred.
2. **Recommendation:** A guideline statement is a recommendation if: (1) the health outcomes of the alternative intervention are sufficiently well known to permit meaningful decisions, and (2) an appreciable but not unanimous majority agrees on which intervention is preferred.
3. **Option:** A guideline statement is an option if: (1) the health outcomes of the interventions are not sufficiently well known to permit meaningful decisions, or (2) preferences are unknown or equivocal. Options can exist because of insufficient evidence or because patient preferences are divided and may/should influence choices made.

---

<sup>3</sup> **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.

➤ **Linee Guida AURO su LUTS CORRELATI ALL'IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA (2a e-edizione Aprile 2012)**

“Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4), la monoterapia con **Finasteride** è un'opzione terapeutica da limitare a casi selezionati per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione negativa debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto) ed è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi (solo per prostate di volume ≥30-40ml) (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità moderata e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole)

Nei pazienti con LUTS/IPB ed impatto sulla qualità di vita (IPSSQ8≥4) e volume prostatico ≥30ml, la monoterapia con **Dutasteride** è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per migliorare i parametri soggettivi ed oggettivi (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e bilancio beneficio/rischio giudicato incerto) e per ridurre il rischio di RAU, chirurgia IPB-correlata, peggioramento della QoL o peggioramento dei sintomi (raccomandazione positiva debole basata su evidenze di qualità alta e bilancio beneficio/rischio giudicato favorevole)

**Dall'assenza di dati affidabili disponibili in letteratura la commissione non è in grado di esprimere un giudizio sulle differenze di efficacia/danno tra molecole appartenenti alla classe degli inibitori della 5 alfa reduttasi (decisione basata sull'assenza di evidenze di qualità affidabile)”**

### 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 di registrano: disturbi dell'eiaculazione, tensione mammaria, aumento di volume della mammella.

Gli effetti di dutasteride e finasteride appaiono analoghi.

### Consumi e costi (dati spesa farmaceutica territoriale anno 2013)

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
SILODOSINA	507.538	351.129	49,5	0,51	988.710	703.020	45,4
FINASTERIDE	982.020	979.973	1,6	0,60	1.645.155	1.624.425	2,9
<b>DUTASTERIDE</b>	<b>2.688.015</b>	<b>2.505.850</b>	<b>4,7</b>	<b>0,98</b>	<b>2.741.940</b>	<b>2.556.120</b>	<b>4,7</b>
ANTAGONISTI DEI RECETTORI ALFA-ADRENERGICI	3.512.673	3.351.157	5,0		11.573.046	11.094.898	4,7
INIBITORI DELLA TESTOSTERONE 5-ALFA REDUTTASI	3.670.035	3.485.822	3,7		4.387.095	4.180.545	4,0
<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>

## Conclusioni

Dalla valutazione di finasteride e dutasteride emerge per quest'ultima, un costo più elevato rispetto a finasteride a parità di evidenze di efficacia e sicurezza.

## Bibliografia

- Riassunto Caratteristiche del Prodotto Avodart®
- Riassunto Caratteristiche del Prodotto Proscar®
- 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
- 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<sub>α</sub>-Reductase Inhibitors on Prostate Specific Antigen Velocity The Journal of Urology Vol. 184, 218-223, July 2010
- Canadian Urological Association 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic Hyperplasia Can Urol Assoc J 2010;4(5):310-316
- American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Revised, 2010
- Associazione Urologi Italiani Linee Guida su LUTS correlati all'Iperplasia Prostatica Benigna versione italiana 2011