

## **Modifica nota AIFA 75**

### *Determinazione AIFA – G. U. n. 269 del 18-11-2010*

La Determinazione AIFA pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 279 del 29-11-2010 sostituisce il testo della nota 75 di cui alla determinazione del 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»

#### Nota 75

##### Allegato 1

Farmaci per la disfunzione erettile: - alprostadil - sildenafil - vardenafil - tadanafil	La prescrizione di alprostadil a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile da lesioni permanenti e complete del midollo spinale o del plesso pelvico iatrogeno, traumatiche o infiammatorie/degenerative. La prescrizione di inibitori della PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile da danno transitorio o parziale del midollo spinale o del plesso pelvico secondo un piano terapeutico specialistico (andrologo, endocrinologo, neurologo o urologo)
--	--

#### **Background**

Le lesioni che coinvolgono il midollo spinale o del plesso pelvico possono compromettere la funzione erettile. Il grado e la durata di disfunzione erettile dipende dalla complessità o dal livello della lesione. La causa più frequente di lesione midollare, oltre all'origine traumatica, è quella infiammatoria (sclerosi multipla, neuromieliti, mieliti ecc). Anche le neuropatie periferiche del plesso pudendo (poliradicolonevriti) possono essere a patogenesi infiammatoria. Una particolare forma di disfunzione erettile da neurolesione, di importante impatto sociale e clinico, è quella iatrogena da chirurgia pelvica o da terapia radiante. La disfunzione erettile iatrogena legata alla prostatectomia radicale è certamente la più importante e la sua prevalenza dipende dal tipo di intervento eseguito (nerve sparing versus non-nerve sparing). In generale, la prevalenza varia, a seconda degli studi, tra il 20 ed il 90%. Uno studio di Catalana (1999) dimostrava un ritorno ad una normale attività sessuale nel 68% dei pazienti che avevano avuto un intervento nerve sparing bilaterale nel 47% tra quelli con intervento nerve sparing monolaterale. Uno studio condotto a Stanford del 2000 su 1291 uomini senza DE prima dell'intervento dimostrava una prevalenza di DE del 66% tra quelli sottoposti ad intervento non-nerve sparing, del 59% per quelli con intervento nerve-sparing monolaterale e del 56% per coloro che avevano avuto un intervento nerve sparing bilaterale. Anche la radioterapia con acceleratore lineare sembra avere un effetto negativo sulla potenza sessuale come dimostrato dai dati di Potosky e collaboratori (2004) che hanno rilevato disfunzione erettile nel 61.5% dei pazienti sottoposti a radioterapia contro un 79.6% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale. Questi dati sono stati poi confermati da diversi altri autori. L'alprostadil, in vendita come soluzione iniettabile per uso intracavernoso, è in grado di indurre un'erezione per rilascio diretto della muscolatura liscia; il sildenafil, il vardenafil e il tadalafil sono inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, enzima responsabile dell'inattivazione del GMP ciclico. Un aumentato livello intracellulare di GMP ciclico causa una riduzione del calcio citoplasmatico e porta ad un rilasciamento delle cellule muscolari lisce che sono necessarie per l'erezione del pene.

#### **Evidenze disponibili**

Nel novembre 2004, la Agency for Healthcare Research and Quality statunitense nel report di Technology Assessment "Sexuality and Reproductive Health Following Spinal Cord Injury" ha preso in esame il confronto tra la somministrazione di alprostadil intracavernoso e sildenafil per via orale. Sebbene esistano differenze nel disegno degli studi e nelle misure di esito utilizzate, gli autori concludono che il tasso di risposta in termini di erezione soddisfacente da alprostadil è del 90% (random effects pooled estimate: 0.90 [95% C.I. 0.83, 0.97]) vs il 79% con sildenafil a dosaggio variabile da 25-100 mg (random effects pooled estimate: 0.79 [95% C.I. 0.68, 0.90]). Dal punto di vista della sicurezza i due trattamenti sono risultati generalmente ben tollerati. Per quanto riguarda gli altri inibitori della fosfodiesterasi commercializzati dopo il sildenafil (tadalafil e vardenafil), i dati attualmente disponibili non consentono una loro comparazione diretta. Per quanto riguarda la neurolesione iatrogena, da chirurgia pelvica o da terapia radiante, sono attualmente riportati 145 articoli scientifici o review dedicate che in misura differente dimostrano l'efficacia del sildenafil (25-100 mg/die o 3 volte/settimana) nel recupero della funzione sessuale del prostatectomizzato. Gli articoli dedicati al tadalafil (20 mg 3 volte a settimana o 5 mg/die) sono 23, alcuni dei quali dedicati ad aspetti preclinici. Gli

articoli che trattano il vardenafil (5-20 mg/die o on demand) sono 38. Infine, gli articoli che si riferiscono all'alprostadil e alla terapia iniettiva sono 81. I dati pubblicati da Stephenson e collaboratori dimostrano come solo il 50% dei soggetti sottoposti a prostatectomia radicale ricorra a trattamenti per la disfunzione erettile e come la maggioranza dei pazienti ricorra agli inibitori della PDE-5 da soli o in associazione (un terzo dei pazienti associava vacuum devices, un terzo la terapia iniettiva intracavernosa ed un terzo più di un trattamento aggiuntivo). E' interessante notare come la richiesta di trattamento per la DE si associ fondamentalmente all'età giovanile dei pazienti, alla presenza di una partner sessuale regolare e ad una vita sessuale attiva prima dell'intervento chirurgico. A 5 anni dall'intervento, meno della metà dei pazienti in terapia riferivano erezioni complete (e tra questi il 39% tra quelli che utilizzavano la terapia intracavernosa e 39% tra quelli che assumevano sildenafil). Le conclusioni in termini di evidenza, sono sufficienti per riconsiderare il ruolo in terapia del sildenafil e dei suoi congeneri per la prescrizione a carico SSN del trattamento della disfunzione erettile in questa tipologia di pazienti.

### **Bibliografia**

- Brock, GB, McMahon, CG, Chen, KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168:1332.
- Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, et al. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 1999;162:433-438.
- Derry F, Hultling C, Seftel AD, Sipski ML. Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: a review. *Urology* 2002;60:49-57.
- Eardley I, Mirone V, Montorsi F, Ralph D, Kell P, Warner MR, Zhao Y, Beardsworth A. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Int* 2005;96:1323-32.
- Gans WH et al. Efficacy and safety of oral sildenafil in men with erectile dysfunction and spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2001;24:35-40.
- Giuliano F, Hultling C, El Masry WS et al. Randomized trial of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injury. Sildenafil Study Group. *Ann Neurol* 1999;46:15-21.
- Goldstein, I, Lue, TF, Padma-Nathan, H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338:1397.
- Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulhall JP. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol*. 2009 Feb;55(2):334-47.
- Keith A: The economics of Viagra. *Health Aff (Millwood)*. 19: 147-57, 2000.
- Kubin M, Wagner G and Fugl-Meyer AR: Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 15: 63-71, 2003.
- Mulhall JP: Penile rehabilitation following radical prostatectomy. *Curr Opin Urol*. 18: 613-20, 2008.
- Mulhall JP, Parker M, Waters BW and Flanigan R: The timing of penile rehabilitation after bilateral nervesparing radical prostatectomy affects the recovery of erectile function. *BJU Int*, 2009.
- Porst, H, Padma-Nathan, H, Giuliano, F, Anglin, G. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003;62:121.
- Potosky AL, William W. Davis, Richard M. Hoffman, Janet L. Stanford, Robert A. Stephenson, David F. Penson, Linda C. Harlan. Five-Year Outcomes After Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2004 96(18):1358-1367
- Sanchez RA et al. Efficacy, safety and predictive factors of therapeutic success with sildenafil for erectile dysfunction in patients with different spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2001;39:637-643
- Schmid DM, Schurch B, Hauri D. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in spinal cord-injured male patients. *Eur Urol* 2000; 38:184-193.
- Stephenson RA, Mori M, Hsieh YC, Beer TM, Stanford JL, Gilliland FD, Hoffman RM and Potosky AL: Treatment of erectile dysfunction following therapy for clinically localized prostate cancer: patient reported use and outcomes from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Prostate Cancer Outcomes Study. *J Urol*. 174: 646-50; discussion 650, 2005.
- Teloken P, Mesquita G, Montorsi F and Mulhall J: Post-radical prostatectomy pharmacological penile rehabilitation: practice patterns among the international society for sexual medicine practitioners. *J Sex Med*. 6: 2032-8, 2009.
- Urciuoli R, Cantisani TA, Carlini M, Giuglietti M, Botti FM. Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2.
- Valiquette L, Young JM, Moncada I, Porst H, Vezina JG, Stancil BN, Edmunds K, Montorsi F; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and safety of vardenafil for treatment of erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1291-7