

siams

Società Italiana di Andrologia
e Medicina della Sessualità

Aprile 2014

Cari Soci,

L'uscita della seconda newsletter del 2014 si colloca a poco più di un mese di distanza dal lancio sul mercato italiano dell'**avanafil**, l'ultimo nato tra gli inibitori delle PDE5, approvato dalla Food and Drug Administration nell'aprile del 2012 e dall'European Medicines Agency nel giugno 2013 per il trattamento della disfunzione erettile ed ora disponibile nel nostro Paese con il nome commerciale di SPEDRA nelle formulazioni da 50, 100 e 200 mg, grazie ad un accordo di partnership della casa californiana VIVUS Inc. con la società farmaceutica Menarini. SIAMS è stata coinvolta per prima nel lancio su scala generale di Spedra, uno degli argomenti oggetto del congresso: "Luci e ombre delle precocità in andrologia", tenutosi a Firenze il 21 e 22 marzo scorsi.

La rapidità d'azione, l'alta selettività per la PDE5 e l'assenza di fenomeni di accumulo fanno dell'avanafil un principio attivo di sicuro interesse. I dati di farmacocinetica indicano un rapido assorbimento per via orale, con inizio d'azione mediamente dopo 15 minuti e picco plasmatico dopo 30-45 minuti dall'assunzione a digiuno; l'emivita terminale è di 6-17 ore con metabolismo principalmente epatico, ad opera del citocromo P450 CYP3A4 e CYP2C, ed escrezione in prevalenza fecale^{1,2}. Derivato della pirimidina, l'avanafil (figura 1) esiste in forma di singolo enantiomero, una peculiarità chimica che gli conferisce la capacità di legarsi al sito catalitico della PDE5 indipendentemente dall'orientamento spaziale con potenziali vantaggi non solo in termini di rapidità ma anche di selettività e potenza d'azione³.

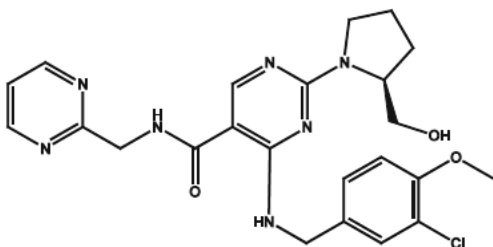
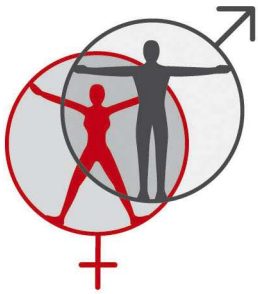


Figura 1. Struttura chimica dell'avanafil

Studi preclinici hanno dimostrato che la molecola agisce in senso inibitorio sulla PDE5 in modo estremamente selettivo e il suo effetto è più potente sulla PDE5 che sulle altre PDE: >100 volte rispetto a PDE6 (isoenzima retinico) e >10.000 volte rispetto a PDE1 (isoenzima cardiovascolare) e PDE11 (isoenzima muscolare e prostato-testicolare)^{4,5}. Alcuni degli effetti collaterali degli inibitori della PDE5 possono rappresentare notoriamente la conseguenza dell'inibizione "off-target" di altri isoenzimi della PDE, come proprio la PDE6 (cianopsia ed altri disturbi visivi), la PDE1 (ipotensione) e la PDE11 (mal di schiena e mialgia).

Il buon profilo di tollerabilità che l'avanafil ha esibito negli studi di fase III a oggi disponibili potrebbe quindi riflettere la sua ridotta attività sugli altri isoenzimi della PDE⁴. L'efficacia e la sicurezza del farmaco sono state valutate da quattro trial clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo⁶⁻⁹, cui va aggiunto un quinto trial¹⁰ che rappresenta un "open-label extension trial" a lungo termine condotto su pazienti già arruolati in 2 degli studi precedenti e seguiti per 52 settimane. Simile il disegno dei trial: dopo 4 settimane di run-in, sono stati randomizzati per un complessivo periodo di trattamento di 12 settimane con placebo o avanafil (assunto 30 minuti prima dell'atto sessuale) i soggetti con failure rate $\geq 50\%$ nel mantenere un'erezione di sufficiente durata per permettere il rapporto, con uno score IIEF-EF ≤ 25 e con almeno 4 rapporti tentati nell'arco del mese. In due recenti metanalisi dei risultati ottenuti^{11,12}, l'avanafil è risultato significativamente più efficace del placebo nel migliorare l'outcome dell'IIEF-EF¹², del SEP2 e del SEP3^{11,12}. Di particolare interesse è l'efficacia che l'avanafil ha dimostrato in popolazioni di pazienti complessi come i diabetici⁷ e i pazienti sottoposti a prostatectomia radicale "nerve sparing"⁹. La cefalea rappresenta l'effetto collaterale di più comune riscontro^{11,12}, riportata dal 5-10,5% circa dei pazienti¹³, soprattutto con la dose di 200 mg¹¹; comune anche il flushing^{11,12}, lamentato dal 3-4% circa dei



siams

Società Italiana di Andrologia
e Medicina della Sessualità

soggetti in trattamento¹³. Dal confronto delle schede tecniche dei vari inibitori della PDE5 attualmente in commercio, risulta comunque evidente che avanafil sia caratterizzato da una buona tollerabilità, anche al dosaggio più elevato di 200 mg, con il minor numero di eventi avversi “comuni” riportati e nessun evento avverso “molto comune”. Grazie alle sue proprietà l’avanafil si avvia a sfidare la concorrenza degli altri inibitori della PDE5, recentemente resa più agguerrita dalla scadenza della copertura brevettuale del sildenafil, che ha consentito la commercializzazione dei generici del Viagra a costo molto più basso del brand originale; il prezzo di Spedra è comunque competitivo: 20 € 4 compresse da 50 mg; 25 € euro 4 compresse da 100 mg e 41 € 4 compresse da 200 mg.

In questi giorni SIAMS è attivamente impegnata nell’ormai tradizionale e sempre più popolare campagna nazionale **Androlife** che, sotto la spinta promotrice del Prof. Carlo Foresta, quest’anno sta coinvolgendo 74 centri, 10 in più rispetto allo scorso anno, distribuiti in 18 regioni italiane (figura 2).



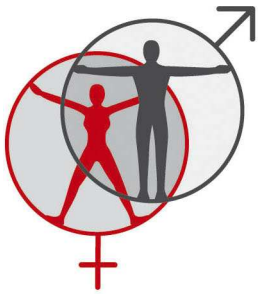
Figura 2. *Disposizione geografica dei centri SIAMS impegnati in Androlife 2014 (dettagli al sito: www.androlife.it/).*

Rivolta ai giovani di età compresa tra 18 e 35 anni, l’iniziativa, com’è noto si fa promotrice di una comunicazione nazionale ad ampio spettro finalizzata alla sensibilizzazione verso i maggiori fattori di rischio per le patologie del sistema riproduttivo e all’educazione dei giovani ad una vita sessuale più consapevole. Il progetto “Androlife” non si esaurisce nell’annuale finestra temporale dedicata alle visite andrologiche gratuite ma rappresenta anche una piattaforma dinamica in grado di dialogare con i giovani attraverso i social network come la pagina Androlife di facebook (<https://it-it.facebook.com/campagnandrolife>) che conta più di 44.000 “mi piace” e che si evolve grazie ai continui suggerimenti degli utenti.

I numeri registrati per l’edizione 2014 al momento della chiusura delle prenotazioni telefoniche il 19 marzo (800 telefonate e 491 visite prenotate) testimoniano ancora una volta l’interesse generale suscitato dall’iniziativa e l’efficacia delle nuove forme di comunicazione.

Sulle molte altre iniziative societarie in corso siamo stati aggiornati qualche giorno fa via e-mail direttamente dal nostro Presidente, Prof. Mario Maggi, che ha reso anche disponibile il programma preliminare di Cagliari 2014 (scaricabile all’indirizzo: <http://www.siams.info/?p=1924>), frutto degli sforzi del Prof. Sandro Francavilla e del lavoro congiunto della Commissione Scientifica SIAMS, da lui coordinata, e del Comitato Organizzatore locale. Molte le opportunità previste per i giovani, dalla sessione di Golden Communication interamente riservata ai soci Androyoung (under 35), ai numerosi premi SIAMS per i soci “under 40”. Siamo certi che l’XI Congresso Nazionale rappresenterà un momento di alto confronto scientifico e di crescita culturale collettiva.

Arcangelo Barbonetti
Per il Comitato Newsletter
(Giulia Rastrelli, Aldo E. Calogero, Alberto Ferlin e Manuela Simoni)



siamS

Società Italiana di Andrologia
e Medicina della Sessualità

Bibliografia su avanafil

1. Allison M, Grant T, Obaidi M, et al. Pharmacokinetics of avanafil; a novel, rapidly-absorbed, selective PDE5 inhibitor for the treatment of mild to severe erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011;8:466-467.
2. Peterson C, Swearingen D. Pharmacokinetics of avanafil, a new PDE5 inhibitor being developed for treating erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006;3:253-254.
3. Kedia GT, Uckert S, Assadi-Pour F, et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: initial data and clinical key properties. *Ther Adv Urol* 2013;5:35-41.
4. Wang R, Burnett AL, Heller WH, et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med* 2012;9:2122-2129.
5. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130621126046/anx_126046_it.pdf: Avanafil: riassunto delle caratteristiche del prodotto (*ultimo accesso 26/04/2014*).
6. Goldstein I, McCullough AR, Jones LA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012;9:1122-1133.
7. Goldstein I, Jones LA, Belkoff LH, et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2012;87:843-852.
8. Zhao C, Kim SW, Yang DY, et al. Efficacy and safety of avanafil for treating erectile dysfunction: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BJU Int* 2012;110:1801-1806.
9. Mulhall JP, Burnett AL, Wang R, et al. A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction following nerve-sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2013;189:2229-2236.
10. Belkoff LH, McCullough A, Goldstein I, et al. An open-label, long-term evaluation of the safety, efficacy and tolerability of avanafil in male patients with mild to severe erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2013;67:333-341.
11. Cui YS, Li N, Zong HT, et al. Avanafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2014 Feb 25. In press.
12. Wang H, Yuan J, Hu X, et al. The effectiveness and safety of avanafil for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2014 Apr 14. In press.
13. Sanford M. Avanafil: a review of its use in patients with erectile dysfunction. *Drugs Aging.* 2013;30:853-862.