



**A.S.L. VC**

Azienda Sanitaria Locale  
di Vercelli

Corso M. Abbiate, 21 – 13100 VERCELLI

Tel. +39 0161 5931 fax +39 0161 210284

www.aslvc.piemonte.it

Posta certificata: aslvercelli@pec.aslvc.piemonte.it

---

P.I. / Cod. Fisc. 01811110020

**Aggiornamento della Nota 75 di cui alla determina 4 gennaio 2007:**

**«Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci».**

**(Determina AIFA n° 1520/2016)**

E' stata pubblicata, sulla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2017, la determina AIFA relativa all'aggiornamento della Nota 75.

Nello specifico è stato inserito un altro principio attivo tra gli Inibitori delle Fosfodiesterasi 5, l'*avanafil*, ed è stata fatta la revisione delle evidenze di letteratura concernenti i principi attivi e le specialità medicinali oggetto della nota stessa.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale.

La consultazione integrale della determina AIFA è disponibile all'indirizzo:

[http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-01-10&atto.codiceRedazionale=17A00057&elenco30giorni=true](http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-01-10&atto.codiceRedazionale=17A00057&elenco30giorni=true)

Si riporta di seguito l'allegato, che è parte integrante della determinazione e che sostituisce il testo della Nota 75.

Area del Farmaco

ASL "VC"

23.01.2017

25B/AP/MG

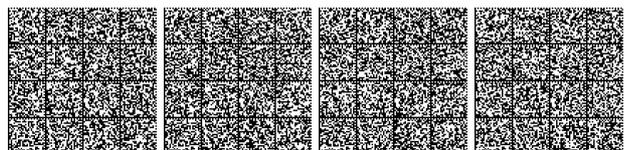
## Nota 75

<p>Farmaci per la disfunzione erettile:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– alprostadil</li> <li>– avanafil</li> <li>– sildenafil</li> <li>– tadalafil</li> <li>– vardenafil</li> </ul>	<p>La prescrizione di <b>inibitori della PDE5</b> (avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil) a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile neurogena da lesione incompleta del midollo spinale o del plesso pelvico, di origine traumatica, infiammatorio/degenerativa o iatrogena (in seguito a chirurgia o radioterapia della regione pelvica), secondo un piano terapeutico redatto da specialisti (andrologo, endocrinologo, neurologo, urologo) afferenti al SSN.</p> <p>La prescrizione di <b>alprostadil per iniezione intracavernosa</b> a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile da lesioni complete del midollo spinale, e ai pazienti con disfunzione erettile neurogena da lesione incompleta del midollo spinale o del plesso pelvico qualora vi sia mancata risposta, intolleranza o contro-indicazione agli inibitori della PDE5, secondo un piano terapeutico redatto da specialisti (andrologo, endocrinologo, neurologo, urologo) afferenti al SSN.</p>
--	---

**Background**

La disfunzione erettile (DE) è stata definita dal *National Institute of Health* come l'incapacità di raggiungere e/o mantenere un'erezione di grado sufficiente a consentire un rapporto sessuale soddisfacente. La DE presenta una patogenesi complessa e multifattoriale, nella maggior parte dei casi può rappresentare la prima manifestazione di importanti condizioni cliniche sistemiche quali patologie aterosclerotiche, metaboliche e neurologiche. L'erezione peniena è, infatti, un fenomeno neurovascolare costituito da due meccanismi neurogeni: l'erezione psicogena, iniziata nei centri sovraspinali (plesso toraco-lombare T<sub>11</sub>-L<sub>2</sub>) in risposta a stimoli visivi, uditivi, olfattivi ed immaginari, mediata da stimoli autonomici, e l'erezione riflessa, favorita da stimolazioni tattili dei genitali e mediata dall'arco riflesso spinale costituito da fibre afferenti somatiche ed efferenti parasimpatiche (plesso sacrale S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>). Il sistema nervoso autonomico, modulando il rilassamento delle fibre muscolari lisce intracavernose, riveste un ruolo fondamentale nell'inizio e nel mantenimento dell'erezione, mentre il sistema nervoso periferico è necessario per la percezione degli stimoli sensitivi, per il completamento della rigidità peniena, determinando la contrazione dei muscoli ischio e bulbocavernoso, e per il controllo dell'eiaculazione. Lesioni che coinvolgono il midollo spinale o il plesso pelvico possono pertanto compromettere la funzione erettile. 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. In caso di lesione midollare, il grado e la durata della DE dipendono dall'entità della lesione, completa o incompleta, e dal suo livello neurologico prossimo-distale.

Una particolare forma di disfunzione erettile da neurolesione, di importante impatto sociale e clinico, è quella iatrogena da chirurgia pelvica o da terapia radiante. Infatti, la DE conseguente a prostatectomia radicale (RP) o radioterapia pelvica è largamente la più frequente tra le DE iatrogene, con prevalenze in letteratura estremamente variabili, tra 25 e 75% a seconda delle

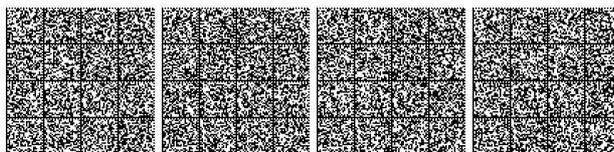


casistiche (1-3); il tipo di procedura chirurgica e la sua complessità, l'età e la presenza di eventuali comorbidità sono considerati i maggiori determinanti dell'insorgenza di DE post-RP. La letteratura è più incerta sulle possibilità di recupero completo della funzione sessuale in questi pazienti (se cioè la patologia vada considerata permanente o transitoria): in uno studio su 435 pazienti con DE sottoposti a RP per via retropubica, la percentuale di recupero della funzione sessuale a tre anni era del 58%, maggiore nei trattati con inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE5i) rispetto ai non trattati (73 vs 37%) (4). In un altro studio, la percentuale di pazienti che ritornavano ad erezioni spontanee dopo 18 mesi era compresa tra 7 e 49% a seconda del tipo di intervento eseguito (5). Lo studio con la casistica maggiore (901 pazienti sottoposti a prostatectomia, 286 sottoposti a radioterapia) e con *follow-up* più esteso ha riportato una prevalenza di DE intorno al 70% a cinque anni dalla procedura (6). Questi risultati da studi epidemiologici e di intervento portano a ritenere che in una percentuale non trascurabile di pazienti sottoposti a chirurgia o radioterapia pelvica, la DE possa permanere a lungo nel tempo e non costituire quindi un disturbo transitorio.

### Evidenze disponibili

Il trattamento farmacologico della disfunzione erettile è ad oggi basato sull'utilizzo degli inibitori della 5-fosfodiesterasi (PDE5i: *sildenafil*, *tadalafil*, *vardenafil*, *avanafil*) che, somministrati per via orale, sono in grado di indurre l'erezione promuovendo l'afflusso di sangue al pene, in seguito a stimolazione sessuale (7-8). Il meccanismo d'azione di tali farmaci prevede l'inibizione dell'enzima che degrada il cGMP che a sua volta causa una riduzione del calcio citoplasmatico e quindi un rilassamento delle fibre muscolari lisce dei corpi cavernosi, con conseguente erezione. Gli PDE5i non agiscono sul desiderio sessuale, aumentano la durata e l'entità della risposta erettile, ma non sono in grado di indurre un'erezione in assenza di stimoli adeguati. L'aumento di cGMP, infatti, si verifica solo a seguito di eccitazione sessuale, di tipo centrale o riflesso, ed è mediato dal rilascio di ossido nitrico dai terminali nervosi (9). Il primo PDE5i ad essere immesso in commercio nel 1998 è stato il sildenafil, successivamente sono stati commercializzati il tadalafil e il vardenafil e, più recentemente, l'avanafil. In virtù della loro efficacia e della loro tollerabilità, le principali linee-guida in materia (8; 10) concordano nell'indicare i PDE5i come trattamento di prima linea (livello di evidenza 1a; forza della raccomandazione A) per il trattamento della DE. Secondo quanto raccomandato dalle stesse linee-guida dell'European Association of Urology (8) sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil sono ugualmente efficaci nel trattamento della disfunzione erettile con un livello di evidenza 1a (trial clinici controllati randomizzati di grandi dimensioni o meta-analisi di più RCTs + panel consensus) e la scelta del trattamento dipende dalle caratteristiche del paziente e dalle caratteristiche farmacocinetiche del farmaco, con la possibilità di titolare la dose del farmaco sulla base di efficacia e la tollerabilità individuale. Numerosi studi clinici primari (11-28) e diverse revisioni sistematiche e meta-analisi (29-32) hanno confrontato i diversi inibitori della PDE-5. Tuttavia, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, non ci sono prove sufficienti per sostenere la superiorità di uno specifico inibitore della PDE-5 rispetto a un altro e anche là dove venissero riportate differenze significative tra i trattamenti si trattava per la maggior parte di valutazioni di preferenza o di aderenza al trattamento con endpoint primari di efficacia correlati maggiormente a fattori di tipo psico-sociale che di efficacia clinica (13,14,24). La scelta dovrebbe essere basata su preferenze personali, facilità d'uso, e profilo di sicurezza.

Nei soggetti che, pur in presenza di lesioni spinali incomplete, non rispondono in maniera adeguata alla terapia con PDE-5i, l'alternativa terapeutica è rappresentata dalla somministrazione intracavernosa di prostaglandina PGE1 (alprostadil), che attiva direttamente la produzione di cAMP a livello della cellula muscolare liscia dei corpi cavernosi, inducendone il rilassamento e, quindi, l'erezione. La somministrazione intracavernosa di sostanze che inducono l'erezione è estremamente efficace e le percentuali di successo risultano superiori al 70% (7). Nei pazienti con



DE da lesione midollare completa, traumatica o degenerativo/infiammatoria, che, secondo l'*American Spinal Injury Association* (ASIA), corrisponde a "nessuna funzione motoria o sensitiva preservata a livello sacrale S4-S5" (33), l'unica opzione terapeutica è costituita da alprostadil per iniezione intracavernosa.

#### Particolari avvertenze

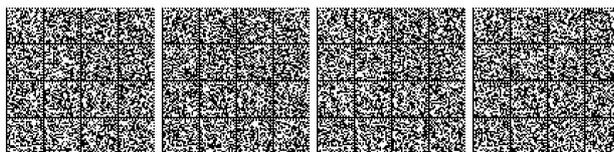
I PDE5i sono farmaci generalmente ben tollerati: i principali effetti collaterali riportati sono generalmente transitori e di intensità lieve-moderata (cefalea, *flushing* al volto, dispepsia). Controindicazioni assolute all'impiego di PDE5i sono la contemporanea assunzione di nitroderivati, l'anamnesi positiva per neuropatia ottica ischemica anteriore non artrica o disturbi ereditari degenerativi della retina (es. retinite pigmentosa), la grave compromissione epatica o renale.

L'iniezione deve essere eseguita sulla porzione dorsolaterale della parte prossimale del pene in condizioni asettiche, cambiando ogni volta il sito di iniezione e prestando attenzione ad evitare l'iniezione nella zona del setto o dell'uretra. L'erezione prolungata e/o dolorosa (priapismo) rappresenta la complicanza a breve termine più importante delle iniezioni intracavernose e si verifica nel 1% dei pazienti. Effetti collaterali a breve termine meno gravi sono rappresentati dall'ematoma e dall'infezione (2-10% dei soggetti). La fibrosi e le modificazioni simil-fibrotiche sono state riportate nel 2% dei pazienti e sono per lo più reversibili dopo la sospensione del trattamento.

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>.

#### Bibliografia

1. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1250-61.
2. Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2003 Feb;15(1):63-71.
3. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *J Sex Med*. 2013 Feb;10 Suppl 1:53-64.
4. Briganti A, Gallina A, Suardi N, et al. Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a proposal of a novel preoperative risk stratification. *J Sex Med*. 2010 Jul;7(7):2521-31.
5. Tal R, Valenzuela R, Aviv N, et al. Persistent erectile dysfunction following radical prostatectomy: the association between nerve-sparing status and the prevalence and chronology of venous leak. *J Sex Med*. 2009 Oct;6(10):2813-9.
6. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Sep 15;96(18):1358-67.
7. Porst H, Burnett A, Brock G, et al; ISSM Standards Committee for Sexual Medicine. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2013;10:130-71



8. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al; European Association of Urology (EAU). Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation, 2015 [[http://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction\\_LR1.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction_LR1.pdf); ultimo accesso 03.10.16]
9. Doulas M, Lazaridis A, Katsiki N, Athyros V. PDE-5 inhibitors: clinical points. *Curr Drug Targets*. 2015;16(5):420-6.
10. American Urological Association The Management of Erectile Dysfunction (2005). [<https://www.auanet.org/education/guidelines/erectile-dysfunction.cfm>; ultimo accesso 03.10.2016]
11. Bai W-J, Li H-J, Dai Y-T, et al. An open-label, multicenter, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in Chinese men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *Asian J.Androl*. 2015; 17: 61-7
12. Buvat J, Hatzichristou D, Boess FG, et al. Continuation and effectiveness of tadalafil once daily during a 6-month observational study in erectile dysfunction: The EDATE study *International journal of clinical practice Int. J. Clin.Pract*. 2014; 68: 1087-1099
13. Buvat J; Büttner H; Hatzimouratidis K, et al. Adherence to initial PDE-5 inhibitor treatment: Randomized open-label study comparing tadalafil once a day, tadalafil on demand, and sildenafil on demand in patients with erectile dysfunction *J. Sex. Med*. 2013; 10: 1592-1602
14. Dean J, Hackett GI, Gentile V, et al. Psychosocial outcomes and drug attributes affecting treatment choice in men receiving sildenafil citrate and tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: Results of a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *J Sex Med* 2006;3:650–661.
15. Del Popolo G, Li Marzi V, Mondaini N, Lombardi G. Time/duration effectiveness of sildenafil versus tadalafil in the treatment of erectile dysfunction in male spinal cord-injured patients *Spinal Cord* 2004; 42: 643-8
16. Eardley I, Montorsi F, Jackson G, et al. Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: Post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. *BJU Int*. 2007; 100: 122-9
17. Eardley I. Mirone V, Montorsi F, et al. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïvem to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Int*. 2005; 96: 1323-32
18. Govier F, Potempa A-J, Kaufman J, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Crossover Study of Patient Preference for Tadalafil 20 mg or Sildenafil Citrate 50 mg During Initiation of Treatment for Erectile Dysfunction. *Clin. Ther*. 2003; 25: 2709-2723
19. Jannini EA, Isidori AM, Gravina GL, et al. The ENDOTRIAL Study: A spontaneous, open-label, randomized, multicenter, crossover study on the efficacy of sildenafil, tadalafil, and vardenafil in the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2009; 6: 2547- 2560
20. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *Eur Urol*. 2014;65:587-96.
21. Montorsi F, Brock G, Lee J, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2008; 54: 924–931
22. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res*. 2008;20:479-86.



23. Rubio-Aurioles E, Porst H, Kim ED, et al. A Randomized Open-Label Trial with a Crossover Comparison of Sexual Self-Confidence and Other Treatment Outcomes Following Tadalafil Once a Day Vs. Tadalafil or Sildenafil On-Demand in Men with Erectile Dysfunction *J Sex Med.* 2012; 9:1418-29
24. Rubio-Aurioles E, Porst H, Eardley I, Goldstein I; Vardenafil-Sildenafil Comparator Study Group. Comparing vardenafil and sildenafil in the treatment of men with erectile dysfunction and risk factors for cardiovascular disease: a randomized, double-blind, pooled crossover study. *J Sex Med.* 2006; 3:1037-49.
25. Ströberg P, Murphy A, Costigan T. Switching patients with erectile dysfunction from sildenafil citrate to tadalafil: results of a European multicenter, open-label study of patient preference. *Clin Ther.* 2003; 2724-2737
26. Tolrà JR, Campaña JMC, Ciutat LF, and Miranda EF. Prospective, randomized, open-label, fixed-dose, crossover study to establish preference of patients with erectile dysfunction after taking the three PDE-5 inhibitors. *J Sex Med* 2006;3:901–909.
27. Von Keitz A, Rajfer J, Segal S et al. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil. *Eur.Urol.* 2004; 45: 499-507
28. Yoo C, Park J, Kim W, et al. Comparison of the Efficacy, Safety and Patient Preference of the Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Patients with Erectile Dysfunction *Korean J Urol.* 2007;48(2):219-225
29. Berner MM; Kriston L; Harms A. Efficacy of PDE-5-inhibitors for erectile dysfunction. A comparative meta-analysis of fixed-dose regimen randomized controlled trials administering the International Index of Erectile Function in broad-spectrum populations. *International Journal of Impotence Research* 2006; 18: 229-235
30. Chen L, Staubli SEL, Schneider MP, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: A trade-off network meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68:674-680.
31. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2009;151:650-61.
32. Wang X, Wang X, Liu T, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *PLoS ONE.* 2014;9(3).
33. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med.* 2011 Nov;34(6):535-46.

