

Deep In



UROLOGIA



Assessment of a New Formulation of Sildenafil on Common Practice: An Observational Study

Valutazione di una nuova formulazione di Sildenafil nella pratica clinica: uno studio osservazionale

Gli autori

Stéphane Droupy, Marie Hélène Colson

Publicato in *Int J Reprod Med.* 2022 Jun 2;2022:9122099.

Background 1/3



- ▶ La **disfunzione erettile** (DE) è stata definita come “l’incapacità persistente di raggiungere e mantenere un’erezione sufficiente per avere un rapporto sessuale soddisfacente” [1].
- ▶ Di recente le linee guida dell’EAU [2] hanno stabilito che la DE è una condizione medica frequente, con una **prevalenza stimata del 52%** negli uomini di età compresa **tra i 40 e i 70 anni e del 19,3% tra i 30 e gli 80 anni**, con un incremento dal 2,3% al 53,4%. L’incidenza annuale varia da 19,2 a 26 casi per mille.
- ▶ La DE **ha un impatto significativo sulla qualità della vita (QoL)** dei pazienti e sulla loro salute fisica e psicosociale.
- ▶ Diversi dati in letteratura [3] hanno dimostrato che la DE può essere una manifestazione precoce della vasculopatia periferica e dovrebbe pertanto essere considerata un potenziale **segnale di pericolo per le malattie cardiovascolari**, tra le principali cause di mortalità.

[1] NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 1993 Jul 7;270(1):83-90.

[2] Salonia A, Bettocchi C, Boeri L et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. Eur Urol. 2021 Sep;80(3):333-57.

[3] Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I et al. EAU guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism. Arnhem: European Association of Urology; 2018.

Background 2/3



- ▶ La gestione della DE comprende il **controllo dei fattori di rischio** (fumo, obesità, sedentarietà, stile di vita, consumo cronico di alcol, comorbilità e depressione) e una **terapia farmacologica appropriata**.
- ▶ Il **gold standard** è rappresentato dalla **terapia orale con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5-I)**. I PDE5-I provocano un **accumulo intracellulare di cGMP**, che induce il **rilassamento della muscolatura liscia** e il **flusso sanguigno nei corpi cavernosi del pene**. In questo modo, i PDE5-I esercitano un'azione proerettile aiutando a mantenere l'erezione dopo la stimolazione sessuale.
- ▶ Il **sildenafil** è stato il primo PDE5-I approvato e rappresenta un **trattamento farmacologico orale efficace e sicuro** per la DE.

Background 3/3



- ▶ **Rabestrom®** è una nuova formulazione di sildenafil in **film orodispersibile** (sildenafil-ODF) disponibile in **quattro diversi dosaggi** (25, 50, 75 e 100 mg) e rappresenta una valida alternativa alle compresse.
- ▶ Il **dosaggio da 75 mg** consente, inoltre, una **maggiore modulazione della terapia**.
- ▶ Sildenafil-ODF va assunto posizionando il film orodispersibile sulla lingua e **non richiede l'assunzione di acqua**.
- ▶ Gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato che l'**assorbimento sublinguale e sopralinguale di sildenafil-ODF è sovrapponibile a quello del sildenafil in formulazione di compresse rivestite**.
- ▶ Gli studi osservazionali costituiscono un elemento prezioso per studiare l'efficacia dei farmaci impiegati nella DE. Infatti, le **valutazioni** da parte dei pazienti e dei medici **possono differire tra gli studi randomizzati e controllati (RCT) e quelli real-life**; ciò è dovuto principalmente ai **criteri di inclusione/esclusione**, alle **frequenti visite di follow-up** e allo stretto **controllo della compliance** dei pazienti.



Obiettivo dello studio

Valutare il **tasso di risposta (RR)**, la **soddisfazione** e la **sicurezza del sildenafil-ODF nella pratica quotidiana** in Francia, raccogliendo e confrontando i **dati sul suo utilizzo a diversi dosaggi (50, 75 e 100 mg) nella vita reale** di pazienti affetti da DE da lieve a severa durante tre mesi di trattamento.



Materiali e metodi 1/3

- ▶ È stato condotto uno **studio osservazionale multicentrico** (16 centri), **prospettico e longitudinale**, che ha **raccolto informazioni descrittive sulla popolazione partecipante** (studio descrittivo) e ha in seguito **analizzato la risposta dei pazienti al trattamento con sildenafil-ODF** (studio analitico).
 - I pazienti sono stati **valutati al basale (V1), a uno (V2) e a tre (V3) mesi**.
- ▶ Sono stati arruolati nello studio:
 - pazienti di **almeno 18 anni** con **DE lieve, moderata o grave**, con un punteggio dell'indice internazionale per la funzione erettile (IIEF-6) compreso tra 6 e 25.
- ▶ Sono stati esclusi dallo studio:
 - pazienti con **ipersensibilità** nota al sildenafil o a uno degli eccipienti del sildenafil-ODF;
 - pazienti con **gravi disturbi cardiovascolari e perdita della visione in un occhio** a causa di **neuropatia ottica ischemica anteriore non arteriosa**, indipendentemente dalla relazione causale con la precedente esposizione a PDE5-I;
 - pazienti trattati con **donatori di ossido nitrico, stimolatori della guanilato ciclasasi, alfa-blocanti e ritonavir** nei 3 mesi precedenti.



Materiali e metodi 2/3

- ▶ I pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi:
 - **gruppo 1 (DE lieve):** pazienti naïve; sildenafil-ODF 50 mg;
 - **gruppo 2 (DE moderata):** pazienti naïve; sildenafil-ODF 50 mg;
 - **gruppo 3 (DE severa):** pazienti naïve; sildenafil-ODF 50 mg;
 - **gruppo 4: pazienti già trattati con un altro PDE5-I** per la DE; sildenafil-ODF in dosaggio equivalente al precedente PDE5-I.
- ▶ Ai pazienti è stato chiesto di **tentare di avere almeno 3 rapporti sessuali al mese.**

Materiali e metodi 3/3



- ▶ Sono state utilizzate **6 domande del questionario IIEF-15** per valutare il **mantenimento dell'erezione**, la **capacità di penetrare e mantenere la rigidità** e la **fiducia del paziente** nel mantenere l'erezione. Il punteggio per le risposte era compreso tra 1 (bassa funzionalità sessuale) e 5 (livello più alto di funzionalità sessuale).
- ▶ Per valutare la **soddisfazione rispetto al trattamento precedente**, i pazienti erano chiamati a rispondere alla domanda **“Sei più soddisfatto con il trattamento attuale rispetto a quanto lo eri con il trattamento precedente?”**. Per le risposte è stata utilizzata la scala Likert a 5 punti (1: per niente soddisfatto; 2: leggermente soddisfatto; 3: neutro; 4: soddisfatto; 5: molto soddisfatto).
- ▶ **Endpoint primario:** RR a V3. Nel dettaglio:
 - un paziente dei gruppi da 1 a 3 era considerato responder se il suo **punteggio IIEF-6 da V1 a V3 aumentava** di almeno 2 punti per il gruppo 1, di oltre 5 punti per il gruppo 2 e di oltre 7 punti per il gruppo 3;
 - un paziente del gruppo 4 era considerato responder in caso di risposta con una **valutazione di 4 o 5** alla domanda: “Sei più soddisfatto con il trattamento attuale rispetto a quanto lo eri con il trattamento precedente?”.
- ▶ **Endpoint secondari:** RR a V2 ed evoluzione dei punteggi IIEF-6 e IIEF-15, aggiustamento del dosaggio, soddisfazione, convenienza e sicurezza.

Risultati 1/10



- ▶ Nel periodo compreso tra luglio 2018 e gennaio 2019 sono stati inclusi nello studio 105 pazienti; di questi, **22 (21%)** sono stati successivamente esclusi a causa di importanti deviazioni dal protocollo di studio, ma sono stati considerati nell'analisi di sicurezza.
- ▶ La popolazione analizzata (**tabella 1**) ha interessato **83 pazienti**, precisamente:
 - 13 nel gruppo 1 (15,7%);
 - 28 nel gruppo 2 (33,7%);
 - 23 nel gruppo 3 (27,7%);
 - 19 nel gruppo 4 (22,9%).
- ▶ L'**età media** della popolazione in studio era di **57,4 anni**; il **63,3%** dei pazienti era **obeso o in sovrappeso**.
- ▶ L'**ipercolesterolemia** è stata l'anomalia di laboratorio più frequente (54,1%), seguita da ipertrigliceridemia (32,4%) e iperglicemia (23,2%).
- ▶ Il **77,5% dei pazienti** presentava **livelli di testosterone** considerati **normali**.

Risultati 2/10



Tabella 1. Caratteristiche e parametri di laboratorio dello studio di popolazione. I valori di laboratorio dei pazienti sono stati classificati come “normali” o “alterati” a seconda dei valori di riferimento di ciascun centro*.

Età (media ± deviazione standard)		57,4 ± 18,0
Pressione sistolica (media ± deviazione standard)		104 ± 50
Pressione diastolica (media ± deviazione standard)		67,1 ± 30,3
BMI (Body Mass Index)	N	79
Obesi	N (%)	27 (22,8%)
Sovrappeso	N (%)	32 (40,5%)
Glicemia a digiuno	N	69
Iperglicemia	N (%)	16 (23,2%)
Normale	N (%)	53 (76,8%)
HbA1c (emoglobina glicata)	N	60
<7	N (%)	17 (73,9%)
>7,5	N (%)	3 (13%)
[7; 7,5]	N(%)	3 (13%)

Colesterolo totale	N	74
Alterato	N (%)	40 (54,1%)
Normale	N (%)	34 (45,9%)
Colesterolo LDL	N	71
Alterato	N (%)	20 (28,2%)
Normale	N (%)	51 (71,8%)
Colesterolo HDL	N	73
Alterato	N (%)	9 (12,3%)
Normale	N (%)	64 (87,7%)
Trigliceridi	N	74
Alterato	N (%)	24 (32,4%)
Normale	N (%)	50 (67,6%)
Testosterone	N	71
Alterato	N (%)	16 (22,5%)
Normale	N (%)	55 (77,5%)

*Dati mancanti per BMI: N=4; glicemia a digiuno: N=14; HbA1c: N=23; colesterolo totale: N=9; colesterolo LDL: N=12; colesterolo HDL: N=10; trigliceridi: N=9; testosterone: N=12.

Risultati 3/10



- ▶ Il **fattore di rischio** più comune per la DE era il **fumo** (34,9%), seguito da dislipidemia (22,9%) e alcolismo (14,5%). L'**eziologia più frequente** (**figura 1**) era di tipo **non organico** (53%), seguita dagli effetti iatrogeni di farmaci o terapie (22,9%) e dal diabete (18,1%).
- ▶ Il 7,2% dei pazienti aveva precedenti di **prostatectomia o cistectomia per cancro**.
- ▶ Il **punteggio IIEF-6 medio** dei pazienti era **14,7 ± 6,3**; 17 pazienti (20,5%) avevano una DE lieve, 38 pazienti (45,8%) una DE moderata e 28 pazienti (33,7%) una DE grave.

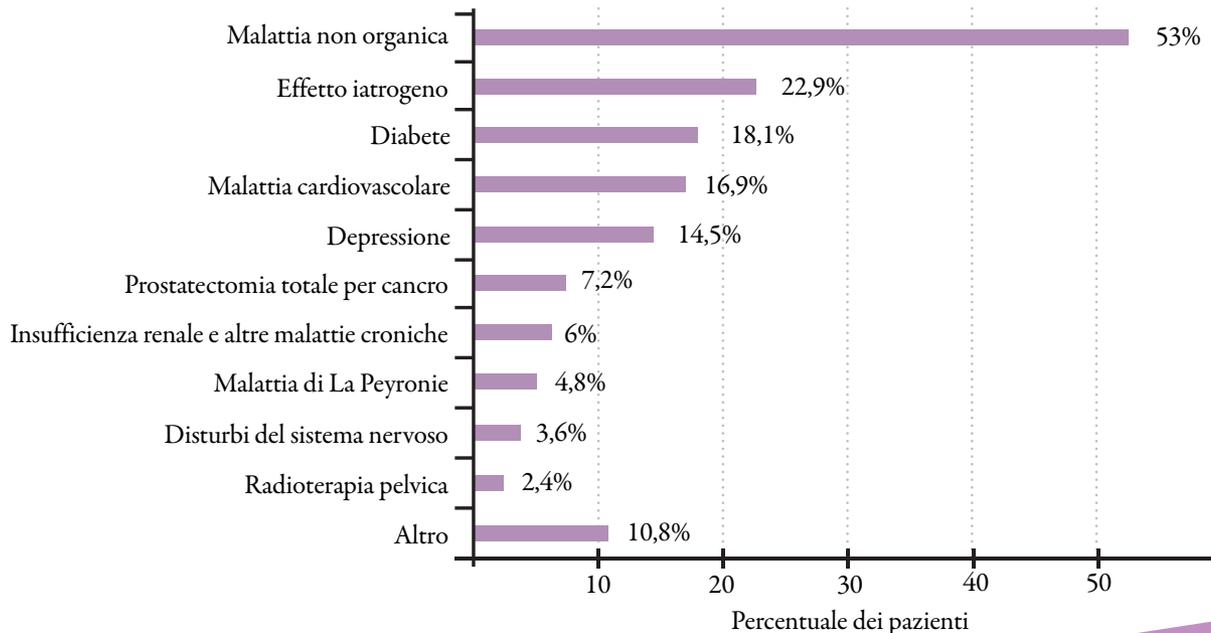


Figura 1. Eziologia della DE nella popolazione analizzata.

Risultati 4/10



- ▶ L'endpoint primario RR a V3 era 78,3% [IC 95% 70,9; 85,8%] nella popolazione complessiva; RR a IIEF-6 era, rispettivamente, 100% nel gruppo 1 (DE lieve), 75% nel gruppo 2 (DE moderata) e 65,2% nel gruppo 3 (DE severa).
- ▶ L'84,2% dei pazienti del gruppo 4 era soddisfatto/molto soddisfatto del trattamento rispetto a quello precedente (figura 2).

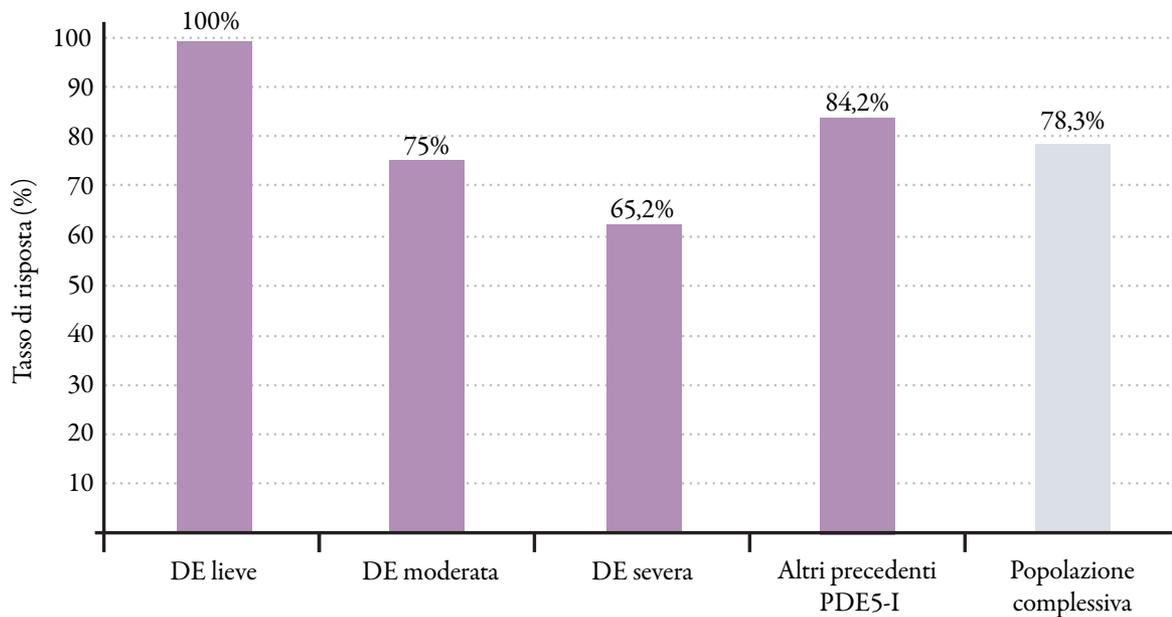


Figura 2. Tasso di risposta a V3 in ciascun gruppo e nella popolazione complessiva.

Risultati 5/10



- ▶ Nell'analisi univariata sono stati studiati i **fattori potenzialmente predittivi della risposta al trattamento (tabella 2)**.
- ▶ L'**aneiaculazione** è stata significativamente **correlata in negativo con il tasso di risposta**, che è stato del 50% nei pazienti con aneiaculazione contro l'83,1% riscontrato negli altri pazienti ($p = 0,0101$). È interessante notare che una buona quota (41,7%) di pazienti con aneiaculazione soffriva di DE a seguito di **prostatectomia radicale**.
- ▶ Altri fattori (il diabete, la depressione e la gravità della DE) erano prossimi o molto prossimi alla significatività statistica.

Tabella 2. Incidenza delle condizioni tra responders e non responders al trattamento con PDEI-5

Variabili	Grado	Non responders (N=18)	Responders (N=65)	p value (2-sided)
Aneiaculazione	No	12 (16,9%)	59 (83,1%)	0,0101 ^a
	Sì	6 (50%)	6 (50%)	
Diabete	No	12 (17,6%)	59 (83,1%)	0,0572 ^b
	Sì	6 (40%)	6 (50%)	
DE	DE lieve	1 (5,9%)	16 (94,1%)	0,0593 ^a
	DE moderata	7 (18,4%)	31 (81,6%)	
	DE severa	10 (35,7%)	18 (64,3%)	
Effetto iatrogeno (antipertensivi, psicotropi)	No	11 (17,2%)	53 (82,8%)	0,0679 ^b
	Sì	7 (36,8%)	12 (63,2%)	
Depressione	No	13 (18,3%)	58 (81,7%)	0,0694 ^b
	Sì	5 (41,7%)	7 (58,3%)	

^a test di Fisher; ^b test chi quadrato

Risultati 6/10



- ▶ Alla visita dopo un mese (V2) è stato valutato un totale di 80 pazienti: il **tasso di risposta** era **48,8%** per l'intera popolazione analizzata.
- ▶ In tutti i gruppi, il **tasso di risposta** all'IIEF-6 risultava **migliorato da V2 a V3 (figura 3)**; è importante notare come questo miglioramento fosse **superiore al valore di 4**, che l'IIEF-6 definisce come la **differenza minima clinicamente importante**. In linea con i risultati dell'endpoint primario dello studio, il **tasso di risposta** era **più elevato nei pazienti con DE lieve e moderata**; tuttavia il **miglioramento** di tale parametro era **più marcato nella DE moderata e grave**.
- ▶ Le **misurazioni ANOVA** ripetute hanno mostrato un **effetto significativo del trattamento** ($p < 0,0001$) **nel tempo a prescindere della gravità iniziale della DE**, mentre il test ANOVA non ha mostrato alcun effetto statisticamente significativo: l'efficacia era la stessa indipendentemente dal trattamento.

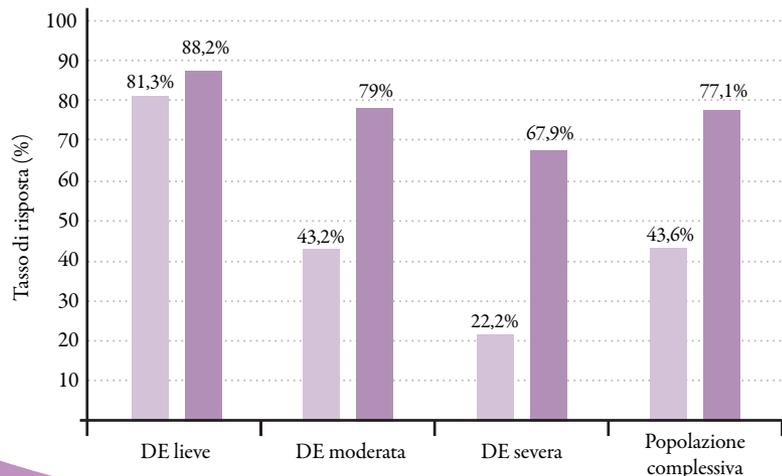


Figura 3. Tasso di risposta al trattamento in ciascun gruppo e nella popolazione complessiva, in base al punteggio IIEF-6, dei gruppi 1, 2 e 3 a V2 e V3.

Risultati 7/10



- ▶ Il **punteggio IIEF-15 è migliorato nel tempo in tutti i gruppi**: l'aumento medio era di $8,1 \pm 8,0$ punti da V1 a V2, mentre dall'arruolamento a tre mesi è stato ancor più marcato ($+15,2 \pm 10,1$ punti nella popolazione totale). Tutte le voci dello score (funzione orgasmica, desiderio sessuale, soddisfazione durante il rapporto sessuale e soddisfazione generale) sono migliorate durante il follow-up.
- ▶ Il miglioramento dei punteggi tra i gruppi è stato analizzato statisticamente: **tutte le voci dello score sono migliorate a un ritmo simile a prescindere dal gruppo**, ad eccezione della soddisfazione durante il rapporto sessuale, che è aumentata maggiormente tra l'inclusione e un mese nel gruppo 1 rispetto agli altri gruppi ($+2,9$ punti contro $+1,6$, $+1,1$ e $+1,4$ punti nei gruppi 2, 3 e 4, rispettivamente).
- ▶ La **maggior parte dei pazienti** in studio era **soddisfatta del trattamento**: il 61,5% e l'81,6% dei pazienti a V2 e V3, rispettivamente, riferiva una **migliore qualità dell'erezione**.
- ▶ La percentuale di pazienti che aveva segnalato un **miglioramento nella capacità di avere un rapporto sessuale** era 51,4% a V2 e 82,2% a V3. Questo risultato positivo era indipendente dalla risposta al trattamento.
- ▶ Per quanto riguarda la soddisfazione complessiva per **sildenafil-ODF**, il 55% e l'81,6% dei pazienti a V2 e V3, rispettivamente, era **soddisfatto o molto soddisfatto**.

Risultati 8/10



- ▶ La **percentuale di pazienti che ha giudicato il trattamento conveniente o molto conveniente** (figura 4) era **73,4% a V2 e 81,3% a V3**, indipendentemente dalla risposta al trattamento. In confronto, al momento dell'inclusione, tra i 19 pazienti in precedenza trattati con altri PDE5-I (gruppo 4), 5 (26,3%) erano soddisfatti.
- ▶ I **livelli di soddisfazione del medico sono migliorati durante il follow-up**: a un mese, il 15% era leggermente soddisfatto o non soddisfatto contro il 7,9% a tre mesi, mentre il 55% era soddisfatto o molto soddisfatto a un mese contro l'81,6% a tre mesi.
- ▶ Tra i 36 **partner dei rispondenti**, 25 (69,4%) erano **soddisfatti o molto soddisfatti**, 5 (13,9%) erano leggermente soddisfatti o non soddisfatti e 6 (16,7%) non erano né soddisfatti né insoddisfatti.

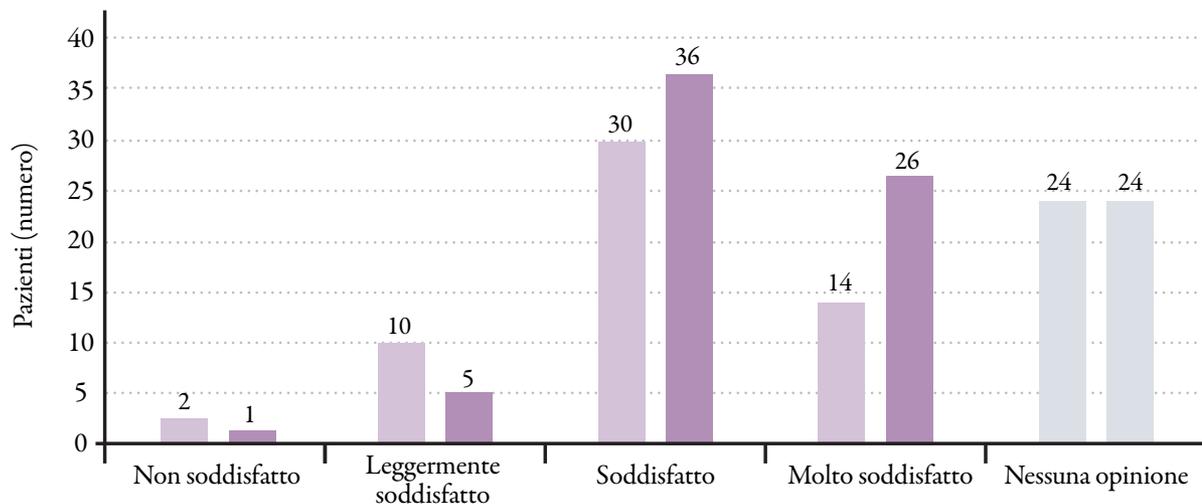


Figura 4. Pazienti soddisfatti con sildenafil-ODF a V2 e V3

■ V2
■ V3

Risultati 9/10



- ▶ A V1, l'**81,9% dei pazienti** aveva ricevuto il **dosaggio di 50 mg**. Nella maggior parte dei pazienti, la dose è stata aumentata a 75 mg e 100 mg a V2 e V3 (**tabella 3**).
- ▶ A V2, il **27,8% dei pazienti** è stato trattato con il **dosaggio da 75 mg** e questa percentuale è rimasta simile (25,8%) a V3; si può concludere che la **biodisponibilità del dosaggio da 75 mg ha evitato** in questi pazienti l'**aumento della dose a 100 mg**.
- ▶ In totale, degli 83 pazienti analizzati:
 - 64 (77,1%) hanno **continuato il trattamento con sildenafil-ODF**;
 - 40 (48,1%) hanno aggiustato il dosaggio;
 - 5 (6%) l'hanno assunto insieme a un altro trattamento.
- ▶ Dopo il passaggio a sildenafil-ODF, su 19 pazienti del gruppo 4:
 - 16 (84,2%) **hanno continuato il trattamento con sildenafil-ODF**;
 - 10 (52,6%) hanno aggiustato il dosaggio;
 - 2 (10,5%) l'hanno assunto insieme a un altro trattamento.

Dosaggio (mg)	V1	V2	V3
	% di pazienti		
100	6,7	36,7	45,2
75	11,0	27,8	25,8
50	81,9	35,4	29,0

Tabella 3. Percentuale di pazienti che assumono sildenafil-ODF 100, 75 o 50 mg alle diverse visite.

Risultati 10/10



- ▶ La **sicurezza** è stata **studiata nell'intera popolazione in studio**, composta da 105 pazienti.
- ▶ **32 pazienti** (30,5%) hanno manifestato un totale di **72 eventi avversi (EA)**:
 - 62 eventi avversi si sono verificati in 27 pazienti (33,8%) trattati per la prima volta per la DE;
 - 10 eventi avversi si sono verificati in 5 pazienti (21,7%) precedentemente trattati.
- ▶ L'EA più segnalato è stato il **mal di testa** (32 casi in 18 pazienti; 17,1%), seguito dalla **congestione nasale** (9 casi in 6 pazienti; 5,7%), dall'**arrossamento** (6 casi in 5 pazienti; 4,8%) e dalle **vampate di calore** (4 casi in 3 pazienti; 2,9%).

Discussione e conclusioni 1/2



- ▶ Il **tasso di risposta al trattamento a 3 mesi** (endpoint primario) è stato **soddisfacente**, con **8 pazienti su 10** che hanno risposto al trattamento. La **risposta** era **maggiore nei casi più lievi**, anche se i sintomi sono migliorati a prescindere dalla gravità iniziale della DE. Il tasso di risposta al sildenafil-ODF, inoltre, **non** è risultato **influenzato dal trattamento precedente**.
- ▶ I risultati degli endpoint secondari indicano che, anche se i primi effetti si sono verificati dopo un mese, il **picco di efficacia** è stato **raggiunto all'incirca intorno al terzo mese di trattamento**. L'aumento dell'efficacia a tre mesi **potrebbe essere dovuto**, almeno in parte, **all'aggiustamento della dose**, soprattutto nei pazienti con i sintomi più gravi. Gli effetti erano simili nei pazienti precedentemente trattati per DE e in quelli che avevano appena iniziato il trattamento.

Discussione e conclusioni 2/2



- ▶ I pazienti hanno espresso un **alto livello di soddisfazione (81,6%)** e anche la metà dei non responder ha riferito di essere soddisfatto, il che suggerisce che il trattamento ha soddisfatto almeno in parte le loro aspettative.
- ▶ Solo **pochi pazienti sono passati a un altro trattamento durante il follow-up**, eccetto nel gruppo con DE grave; la maggior parte ha continuato il trattamento con sildenafil-ODF con aggiustamenti della dose.
- ▶ Lo studio ha **confermato il profilo di sicurezza** del sildenafil-ODF.
- ▶ I dati suggeriscono che la disponibilità di un **dosaggio intermedio da 75 mg** potrebbe aggiungere una **maggiore flessibilità alla terapia**.

