

Avanafil

SPEEDRA® (Menarini)

RESUMEN

El avanafil es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) específica del GMPc que impide la degradación de éste. Ha sido autorizado para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres. Está química y farmacológicamente relacionado con otros inhibidores de la PDE-5 previamente comercializados, como el sildenafil, el vardenafil y el tadalafil.

Su eficacia en el tratamiento de la disfunción eréctil ha sido demostrada mediante varios ensayos clínicos controlados con placebo. En general, el avanafil, en dosis de 100 y de 200 mg, utilizado a demanda, incrementó en 30 puntos sobre el placebo el porcentaje de relaciones sexuales satisfactorias y en 20 puntos el correspondiente a la penetración vaginal, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis. No obstante, se ha comprobado bastantes pacientes que no responden a la dosis de 100 mg sí lo hacen a la de 200. La eficacia del tratamiento parece mantenerse de forma permanente, al menos con el uso eventual a demanda durante un año.

Aunque no se dispone de estudios de fase 3 directamente comparativos con otros inhibidores de PDE-5, un meta-análisis realizado sugiere que el tadalafil y el vardenafil son más eficaces que el avanafil. Por otro lado, dado que la disfunción eréctil tiene prevalencia que aumenta sustancialmente con la edad, con tasas por encima del 40% a partir de los 60 años y del 50% a partir de los 70, la ausencia de experiencia clínica contrastada en pacientes mayores de 70 años limita el potencial del avanafil que, por otro lado, no parece aportar ninguna ventaja sobre los fármacos actualmente disponibles en España.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

La erección del pene es la manifestación resultante de una acción coordinada vascular, hormonal y neurológica. En un varón hormonalmente normal, es desencadenada por el sistema nervioso, iniciándose por dos tipos de estímulos; uno está constituido por estímulos visuales, auditivos, olfativos, táctiles y psíquicos (mediada por el simpático: toracolumbar T11-L2) y otro incluye estimulación cutánea directa de áreas genitales o erectógenas (mediada por el parasimpático: sacra S1-S3). A nivel cerebral, en el hipotálamo, hay al menos dos estructuras que tienen una influencia directa, el área preóptica medial (MPOA) y el núcleo paraventricular (PVN). El hipocampo ejerce de moderador y, a nivel medular, el núcleo paragigantocelular (NPG) tiene un efecto inhibitorio. Los neurotransmisores, a este nivel, son,

probablemente, dopaminérgicos (estimulantes) y serotoninérgicos (inhibidores) (Zudaire, 2014).

La estimulación del sistema nervioso provoca la relajación de la musculatura lisa de los cuerpos cavernosos con llenado masivo de los sinusoides. El llenado produce una compresión pasiva de las venas sobre la albugínea y el retorno venoso disminuye (fenómeno venooclusivo) hasta hacerse mínimo en la fase de rigidez, lo cual es esencial para mantener la erección. La presión intracavernosa alcanza los 80-100 mmHg (10 veces la presión habitual) y hasta 200-300 mmHg cuando se contraen los músculos del periné. El fenómeno de relajación está mediado por la síntesis y la liberación endotelial de **óxido nítrico** (NO) que provoca y mantiene la erección. El aumento de O₂ facilita la acción de la *NO sintasa* para transformar la l-arginina en NO, el cual difunde directamente o a través del endotelio provocando la relajación muscular, a

través de la activación de la *guanilato ciclasa* que cataliza la síntesis de monofosfato de guanosina (cGMP) que activa una proteína cinasa específica que facilita la apertura de canales de potasio y disminuye los niveles de calcio provocando la relajación de la célula y la erección.

La isoforma 5 de la fosfodiesterasa o PDE-5 cataliza la metabolización del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) disminuyendo su actividad y, como consecuencia, la relajación de la musculatura lisa de los cuerpos cavernosos, desapareciendo la erección. El bloqueo de PDE-5 aumenta la intensidad y el tiempo de actuación del cGMP y es el fundamento de la más importante terapia por vía oral de la disfunción eréctil. La *detumescencia* se produce tras la eyaculación. Es un fenómeno adrenérgico.

La **disfunción eréctil** o impotencia es la incapacidad de obtener la suficiente erección peneana para conseguir la penetración vaginal y/o para mantenerla hasta la eyaculación. Un estudio de prevalencia publicado por el *International Consultation Committee for Sexual Medicine* informa de un 1-10% de prevalencia en menores de 40 años, 2-9% entre 40 y 50 años, 20-40% entre 60 y 70 años y 50-100% en mayores de 70 años (Posen, 2005). Con respecto a España, un estudio epidemiológico centrado en la detección de disfunciones sexuales y realizado con 3.600 hombres de entre 18 y 95 años que acudían a consultas de atención primaria por cualquier otro motivo – en 720 centros de salud de toda España – refleja unas tasas de prevalencia global del 42%, siendo ésta la alteración sexual más frecuente (Prieto Castro, 2010).

La edad es el factor de riesgo más importante para la disfunción eréctil. La diabetes constituye el segundo factor de riesgo después de la edad. Los diabéticos tienen un 49% de disfunción frente al 16% en población no diabética. El riesgo es 3 veces mayor. Se asocia al tiempo de enfermedad (sube un 7-8% cada año), al pie diabético (riesgo relativo

–RR–: 3,8), a enfermedad renal (RR: 2); a isquemia cardiaca (RR: 1,97) y a isquemia en las extremidades inferiores (RR: 1,75). En pacientes con patología cardiaca se ha observado un 39% de prevalencia. Hay una relación de influencia mutua. La impotencia aumenta el riesgo de enfermedad cardiaca y muerte por patología cardiovascular y la patología cardiaca aumenta el riesgo de impotencia. Se sugiere que la disfunción eréctil y la patología cardiaca son consecuencia ambas de una alteración endotelial. El tabaco dobla la probabilidad de disfunción moderada o grave en la población normal ajustada a edad y factores de riesgo (24 vs. 14%). Es un factor predictor independiente en la población general. Aumenta el riesgo en los cardiópatas tratados (21% de disfunción eréctil completa en los no fumadores frente al 56% en los fumadores) y en los hipertensos tratados (7,5 vs. 21% de impotencia total). En pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis se ha reportado un 82% de cualquier nivel de disfunción y un 45% de disfunción grave. En menores de 50 años la prevalencia es del 63% y en mayores de 50 años del 90%.

Algunos medicamentos se asocian también a un mayor riesgo de sufrir disfunción eréctil. Especialmente los antihipertensivos y psicotropos. Entre los antihipertensivos, las *tiazidas* y los *betabloqueantes* son los peores. Los diuréticos aislados rara vez son responsables de disfunción eréctil, salvo la espironolactona, que deprime la libido a dosis altas (400 mg/día). Las tiazidas se asocian a impotencia en el 3-36% de los sujetos tratados. La metildopa (25-30% de alteraciones) y los betabloqueantes (15% de impotencia), si es posible, deben ser excluidos del tratamiento. Los antagonistas del calcio y los inhibidores de la enzima de conversión son los medicamentos de elección en pacientes hipertensos. Entre los psicotropos, los antidepresivos son la causa más frecuente, incluyendo los inhibidores de recaptación de serotonina y la venlafaxina, los tricíclicos e inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), el litio asociado a benzodiazepinas y la fluoxetina. Sin embargo, aunque los antidepresivos son la causa más frecuente, los fár-

macos que producen mayor efecto son los antipsicóticos risperidona y olanzapina. Otros medicamentos que se asocian con riesgo de disfunción eréctil son la cimetidina (50% de impotencia) o antihiperlipidémicos como el clofibrato (14% de impotencia).

La disfunción eréctil puede ser de origen orgánico (alteración objetiva de la inervación y/o vascularización) o **psicógeno** (de causa psíquica). El 85-95% de los casos es de causa orgánica y en el 90-95% de causa vascular, asociada a uno y, más frecuentemente, a varios de los factores de riesgo mencionados (edad, diabetes, cardiopatía, etc.). Otras causas son casi marginales y en ellas la disfunción eréctil es secundaria. Incluyen: hipogonadismo (3%), hiperprolactinemia, lesiones neurológicas (2-5%) y traumáticas (0,2%). La etiología psicógena es más prevalente en jóvenes (70% de los < 35 años y sólo el 10% de los > 50 años).

Cuando se plantea un tratamiento de disfunción eréctil, la precondition es que se modifique si es necesario el estilo de vida, porque ocasionalmente es determinante. Son básicos 4 aspectos: dejar de fumar, reducir el consumo de alcohol al mínimo, bajar de peso y hacer ejercicio. Un metaanálisis en 2011 evidencia una mejoría significativa en pacientes que modifican su estilo de vida. El efecto se debe a que mejora la disfunción endotelial, la resistencia a la insulina y el estado inflamatorio. La mejoría es a largo plazo pero, si se utilizan inhibidores de PDE-5, los resultados se comienzan a advertir en 3 meses. Cuando debe recurrirse a tratamiento activo, debe seguirse una escala de tratamiento, con 3 escalones sucesivos hasta solucionar el problema:

- **Inhibidores de la PDE-5** (sildenafil, etc.) Si los resultados son malos, se procederá al paso siguiente.
- Autoinyecciones intracavernosas con **alprostadilo** (PGE₁).
- Si las inyecciones intracavernosas no son eficaces, se recomienda la colocación de una **prótesis de pene**.

El primer fármaco auténticamente útil para la terapia oral de la disfunción eréctil apareció en el mercado en 1998 en España. Se trataba del

sildenafil, un inhibidor de la PDE-5 cuya acción se fundamenta en la dinámica de la erección. El GMPc actúa como segundo mensajero del óxido nítrico (NO) de origen endotelial o nervioso e interviene en la activación de un grupo de proteincinasas, las cuales reducen las concentraciones intracelulares de calcio libre, bloqueando con ello los mecanismos contráctiles celulares. En definitiva, la inhibición de la *fosfodiesterasa* potencia el efecto vasodilatador del NO y permite recuperar, aunque sea temporalmente, la capacidad de erección del pene, al actuar sobre los vasos de los cuerpos cavernosos provocando una relajación de su musculatura lisa y de las arterias sinusoidales con la consecuencia inmediata de entrada masiva de sangre y erección. La PDE-5 metaboliza el GMPc y anula su actividad; por consiguiente, los **inhibidores de la PDE-5** impiden la metabolización del GMPc y se facilita la erección y su mantenimiento, pero son eficaces sólo tras el estímulo sexual, lo que significa que, por sí mismos, no mejoran la libido. La importancia de esta selectividad viene determinada por la abundancia de las isoformas en determinados tejidos y órganos:

- PDE₁: Presente en cerebro, corazón, musculatura esquelética, hígado musculatura lisa vascular y visceral. Asociado a debilidad muscular, percepción del gusto y del olfato.
- PDE₂: Presente en cerebro, corazón, musculatura esquelética, musculatura lisa visceral, corteza adrenal y cuerpos cavernosos. Asociado a percepción olfativa y producción de hormonas adrenocorticales.
- PDE₃: Presente en cerebro, corazón, musculatura esquelética, musculatura lisa vascular y visceral, hígado, tejido adiposo, plaquetas y cuerpos cavernosos. Asociado a la contractilidad miocárdica, secreción de insulina, lipólisis, producción de glucosa y agregación plaquetaria.
- PDE₄: Presente en cerebro, testículos, musculatura esquelética, musculatura lisa visceral, tiroides, riñón, pulmón y mastocitos. Asociado a procesos inflamatorios, tono muscular de vasos y visce-

- ras, depresión, activación tiroidea, reproducción.
- PDE₅: Presente en musculatura lisa vascular y visceral, plaquetas y cuerpos cavernosos. Asociado a erección del pene y tono de musculatura lisa, agregación plaquetaria.
 - PDE₆: Presente en retina, tanto en los conos como en los bastones, aunque con variantes bioquímicas. Asociado a los procesos de transducción de señales luminosas en la visión.
 - PDE₇: Presente en musculatura esquelética, corazón y linfocitos. Asociado a activación de linfocitos T, metabolismo, contractilidad de músculos esqueléticos.
 - PDE₈: Presente en ovarios, intestino, testículos.
 - PDE₉: Presente en bazo, intestino delgado y cerebro.
 - PDE₁₀: Presente en testículos, tiroidea y cerebro (putamen y nervio caudal).
 - PDE₁₁: Presente en musculatura esquelética, corazón, musculatura lisa vascular y visceral, cuerpos cavernosos, cerebro (hipófisis), testículos, hígado y riñón.

Tras el sildenafil se han comercializado otros inhibidores de la PDE-5 con indicación de disfunción eréctil, el **vardenafilo** y el **tadalafilo**. En todos los casos son eficaces en más del 60% de los casos, aunque para valorar si se produce efecto, debe tomarse en al menos 4 ocasiones; el efecto se produce en todos los fármacos entre 30 y 60 minutos después de la toma.

No hay diferencias sustanciales entre los distintos inhibidores de la PDE-5 en eficacia, pero sí en duración del efecto (>36 h el tadalafilo y 4-6 h el sildenafil y el vardenafilo). Los dos últimos interactúan con los alimentos y es necesario administrarlos en ayunas (el tadalafilo no presenta este tipo de interacción). Un meta-análisis realizado sobre 118 ensayos clínicos incluyendo a más de 31.000 pacientes en los que se emplearon inhibidores de PDE-5 (para tratar la disfunción eréctil), ha mostrado que el tadalafilo es algo más eficaz que el resto, seguido del vardenafilo (Yuan, 2013). La preferencia relativa hacia el tadalafilo por pacien-

tes y médicos parece basarse en que permite unas relaciones sexuales más espontáneas en los pacientes, aunque el vardenafilo podría ser particularmente beneficioso en pacientes con eyaculación precoz asociada a la disfunción eréctil; además, en pacientes geriátricos y en otras poblaciones de difícil evaluación clínica, la determinación de los niveles de testosterona puede ayudar a predecir la eficacia clínica de los inhibidores de la PDE-5 (Bruziches, 2013).

Por otro lado, solo el tadalafilo tiene posibilidad de tratamiento crónico a bajas dosis, utilizado esencialmente en pacientes tratados mediante prostatectomía radical por cáncer de próstata, que tienen impotencia secundaria en el 40-80% de los casos. Se fundamenta en la necesidad de mantener la actividad en cuerpos cavernosos mientras se recupera la inervación, evitando la fibrosis (es una tesis teórica). Se justifica su utilización en no respondedores para intentar modificar la función endotelial. Todavía no hay datos que avalen este tratamiento. Por otro lado, algunos datos apuntan a que los inhibidores de la PDE-5 en varones sin disfunción eréctil disminuyen el periodo refractario y mejoran el control de la eyaculación.

En la población global de pacientes con disfunción eréctil, al margen de la etiología de la disfunción, la mejoría en la calidad y la cantidad de erecciones se produce en el 60-70% tras el primer uso de los inhibidores de la PDE-5, tasas que llegan a cerca del 90% con el uso repetido (Smith, 2013), muy por encima de la respuesta obtenida con placebo (15-20%). En pacientes diabéticos, se consigue una erección suficiente para el coito en el 48% frente al 12% con placebo. Por su parte, en pacientes con esclerosis múltiple, se observa una mejoría en las erecciones en el 90% de los casos frente al 24% con placebo. Asimismo, en disfunciones eréctiles en traumatismos medulares, permiten el coito al 70% de los afectados.

La **terapia hormonal con testosterona** en disfunción eréctil es muy limitada. Está sólo indicada en pacientes con patología hormonal (hipogonadismo con testosterona

baja y disfunción eréctil). En estos casos, la respuesta es positiva en el 56% frente al 17% que son tratados con placebo. Su utilización como tratamiento en pacientes con testosterona normal es absolutamente ineficaz. Por su parte, la **terapia no hormonal** inespecífica busca influir en los mecanismos centrales de influencia sexual. En esta terapia se incluyen antagonistas adrenérgicos (yohimbina: carece de impacto clínico, su efecto es central), agonistas dopaminérgicos (dopamina, apomorfina) y serotoninérgicos; en general, este tipo de tratamientos tiene escasa utilidad clínica y numerosos efectos adversos.

El tratamiento con **autoinyecciones en el cuerpo cavernoso** de sustancias vasoactivas se utiliza en pacientes en los que los inhibidores de la PDE-5 son ineficaces, siendo útil en el 60% de estos pacientes. Consiste en una inyección intracavernosa de alprostadilo (20 µg), que conduce a la erección en 15-20 minutos. Una posible complicación que se produce es el priapismo (duración de la erección de más de 2-3 horas), el cual debe ser tratado de inmediato mediante punción y aspiración del cuerpo cavernoso de la sangre necesaria para producir detumescencia. Si no es suficiente, se utiliza inyección intracavernosa de adrenalina (proporción 1 mg/L) o 200-400 µg de fenilefrina. Si el priapismo dura más de 24 h se producen graves lesiones en el cuerpo cavernoso que acentúan la impotencia. En general, se produce una respuesta suficiente para realizar el coito en el 70-87% de los pacientes; sin embargo, los inconvenientes de las autoinyecciones (incompetencia, priapismo y dolor) son la causa de su abandono o no utilización. La alternativa es la utilización de alprostadilo por vía uretral (*Muse*®) con resultados aceptables (43-69%).

Finalmente, la **prótesis peneana** es el único tratamiento quirúrgico eficaz y con buenos resultados. Es la cirugía de elección cuando fracasa el tratamiento farmacológico. La técnica es sencilla y las complicaciones son poco frecuentes en pacientes no diabéticos. Sin embargo, cuando se coloca a pacientes diabéticos, éstos

deben ser rigurosamente estudiados porque el riesgo de infección es elevado. La ligadura de la vena dorsal del pene se utiliza para fuga venosa, aunque tiene resultados pobres (Zu-daire, 2014).

ACCIÓN Y MECANISMO

El avanfilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) específica del GMPc que impide la degradación de éste. Ha sido autorizado para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres.

El GMPc actúa como segundo mensajero del óxido nítrico (NO) de origen endotelial o nervioso e interviene en la activación de un grupo de proteincinasas, las cuales reducen las concentraciones intracelulares de calcio libre, bloqueando con ello los mecanismos contráctiles celulares. En definitiva, la inhibición de la *fosfodiesterasa* potencia el efecto vasodilatador del NO y permite recuperar, aunque sea temporalmente, la capacidad de erección del pene, al actuar sobre los vasos de los cuerpos cavernosos provocando una relajación de su musculatura lisa y de las arterias sinusoidales con la consecuencia inmediata de entrada masiva de sangre y erección. La PDE-5 metaboliza el GMPc y anula su actividad; por consiguiente, los inhibidores de la PDE-5 impiden la metabolización del GMPc y se facilita la erección y su mantenimiento, pero son eficaces sólo tras el estímulo sexual, lo que significa que, por sí mismos, no mejoran la libido.

El avanfilo es muy selectivo hacia la PDE-5; en concreto, es 121 veces más potentes inhibiendo a esta isoforma que a la PDE-6, lo que se relaciona con una menor tendencia de provocar las alteraciones visuales que se observan en ocasiones con sildenafilo (es 16 veces más selectivo que éste y 21 más que el vardenafil, pero 550 menos que el tadalafile); asimismo, es 1.000 veces más selectivo sobre PDE-5 en relación a las PDE-4, 8 y 10; 5.000 veces más que a las PDE-2 y 7 y 10.000 veces más que a las PDE-1, 3, 9 y 11. La selectividad relativa PDE-5 vs. PDE-1

y 3 es similar a la del tadalafile, pero es mucho menor que la de éste para PDE-5/PDE-4. En términos comparativos, el avanfilo es 1,3 veces menos potente que el tadalafile inhibiendo la PDE-5, 3,3 que el vardenafil y 62 que el sildenafilo.

La estimulación del sistema nervioso provoca la relajación de la musculatura lisa de los cuerpos cavernosos con llenado masivo de los sinusoides. El llenado produce una compresión pasiva de las venas sobre la albugínea y el retorno venoso disminuye hasta hacerse mínimo en la fase de rigidez, lo cual es esencial para mantener la erección. La presión intracavernosa alcanza los 80-100 mmHg (10 veces la presión habitual) y hasta 200-300 mmHg cuando se contraen los músculos del periné. El fenómeno de relajación está mediado por la síntesis y la liberación endotelial de óxido nítrico (NO) que provoca y mantiene la erección.

ASPECTOS MOLECULARES

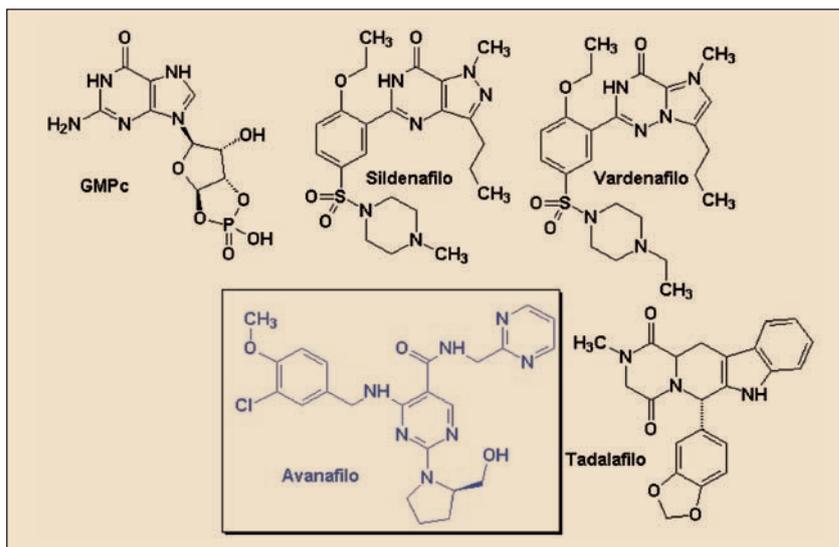
Avanfilo es un inhibidor competitivo y selectivo de la isoforma PDE-5 de la *GMPc fosfodiesterasa*. Están químicamente relacionado con el propio sustrato (GMPc) del enzima sobre el que actúan (fosfodiesterasa), actuando como competidores del GMPc. Además de esta analogía, el avanfilo presenta una relativa familia-

ridad química con otros miembros de este grupo farmacológico: sildenafilo, tadalafile y vardenafil, y todos ellos con otros conocidos inhibidores de PDE, como son las bases xánticas (cafeína, teofilina, etc.). Químicamente se corresponde con la (S)-4-(3-Cloro-4-metoxibencilamino)-2-(2-hidroxi-metilpirrolidin-1-il)-N-pirimidin-2-ilmetil-5-pirimidinacarboxamida.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y seguridad clínicas del avanfilo en disfunción eréctil han sido adecuadamente demostradas mediante tres ensayos clínicos principales de fase 3, aleatorizados, doblemente ciegos, de grupos paralelos y controlados con placebo, de 12 semanas de duración. Uno de los estudios fue realizado específicamente con pacientes diabéticos y otro sobre pacientes previamente sometidos prostatectomía radical, pero sin afectación de los nervios bilaterales. Adicionalmente, se llevó a cabo una extensión abierta de un año de duración con los pacientes que finalizaron dos de los estudios anteriores.

Los pacientes incluidos en los tres ensayos clínicos principales (un total de 1.334) tenían entre 18 y 70 años y presentaban disfunción eréctil (definida como la incapacidad para obtener una penetración vaginal en al menos la mitad de los intentos



de coito) desde hacía al menos seis meses previamente a su incorporación al estudio. Se excluyeron a los pacientes con disfunción eréctil que en los últimos seis meses hubieran experimentado algún trastorno cardiovascular relevante (infarto de miocardio, accidente cerebro-vascular, arritmias cardíacas graves, etc.), retinitis, pigmentosa, lesiones espinales, anomalías anatómicas del pene, así como con hipertensión o hipotensión no controladas.

Los pacientes tomaron por vía oral una dosis de 50 mg (solo en uno de los estudios), 100 mg o 200 mg de avanafil, o su correspondiente placebo, aproximadamente 30 minutos antes de la actividad sexual, sin restricciones específicas en cuanto a consumo de bebidas alcohólicas o de alimentos. Asimismo, se permitió la utilización de dos dosis en 24 h, siempre que la separación entre ambas fuese de al menos 12 h. También se aceptó la aututilización, en su caso, de antidepresivos (salvo trazodona), pero no el de nitratos.

Se utilizaron tres variables co-primarias para determinar la eficacia: variación en el porcentaje de intentos sexuales en los que el paciente experimentó una erección de **duración suficiente** para mantener una relación satisfactoria; variación en el porcentaje de intentos sexuales en los que el paciente experimentó una erección de **turgencia suficiente** para insertar el pene en la vagina de su pareja; y variación de la **puntuación según el Índice Internacional de la Función Eréctil (International Index of Erectile Function, IIEF1)**.

El primero de los estudios (TA-301; Goldstein, 2012a) se llevó a cabo sobre 646 pacientes, utilizando dosis de 50 (A50), 100 (A100) y 200 mg (A200) de avanafil, o placebo (P). La variación en el porcentaje de intentos sexuales en los que el paciente experimentó una erección de **duración suficiente** para mantener una

relación satisfactoria fue (en relación al placebo) de 13,8% (A50; CI_{95%} 6,6 a 20,9%; p= 0,0002), de 29,3% (A100; CI_{95%} 22,3 a 36,5%; p< 0,0001) y de 30,2% (A200; CI_{95%} 23,0 a 37,3%; p< 0,0001); las diferencias entre las dosis de avanafil fueron de 16,4% (A200 vs. A50; CI_{95%} 9,3 a 23,6%; p< 0,0001), de 15,6% (A100 vs. A50; CI_{95%} 8,5 a 22,7%; p< 0,0001) y de 0,8 % (A200 vs. A100; CI_{95%} -6,3 a 7,9%; p=0,8198).

Por su parte, la variación en el porcentaje de intentos sexuales en los que el paciente experimentó una erección de **turgencia suficiente** para insertar el pene en la vagina de su pareja (en relación al placebo) fue de 11,1% (A50; CI_{95%} 4,6 a 17,6%; p= 0,0009), de 20,1% (A100; CI_{95%} 13,6 a 26,5%; p< 0,0001) y de 22,7% (A200; CI_{95%} 16,3 a 29,2%; p< 0,0001); las diferencias entre las dosis de avanafil fueron de 11,7% (A200 vs. A50; CI_{95%} 5,2 a 18,1%; p= 0,0004), de 9,0% (A100 vs. A50; CI_{95%} 2,5 a 15,5%; p= 0,0064) y de 2,6 % (A200 vs. A100; CI_{95%} -3,8 a 9,1%; p=0,4221).

La variación de la **puntuación según el IIEF** (en relación al placebo, con valores basales de 12,4-12,8) fue de 2,6 (A50; CI_{95%} 1,0 a 4,2; p= 0,0014), de 5,5 (A100; CI_{95%} 3,9 a 7,0; p< 0,0001) y de 6,7 (A200; CI_{95%} 5,1 a 8,2; p< 0,0001); las diferencias entre las dosis de avanafil fueron de 4,1 (A200 vs. A50; CI_{95%} 2,5 a 5,6; p<0,0001), de 2,9 (A100 vs. A50; CI_{95%} 1,3 a 4,5; p= 0,0003) y de 1,2 (A200 vs. A100; CI_{95%} -0,4 a 2,7; p=0,1366).

Considerando el tiempo desde la administración de la medicación, la variación en el porcentaje de intentos sexuales en los que el paciente experimentó una erección de **duración suficiente** para mantener una relación satisfactoria fue (en relación al placebo) de 20,0% (A50), 30,2% (A100) y 26,6% (A200) entre los 15 y los 30 minutos; de 21,9% (A50), 37,6% (A100) y 37,7% (A200) entre los 30 y los 45 minutos; de 0,3% (A50), 21,0% (A100) y 22,9% (A200) entre los 45 y los 60 minutos; de 12,5% (A50), 33,3% (A100) y 40,6% (A200) entre los 60 y los 120 minutos; y de 8,7% (A50), 26,3% (A100) y 36,2% (A200) entre los 120 y los 240 minutos. Complementariamente, consideran el tiempo desde

la administración de la medicación, la variación porcentaje de intentos sexuales en los que el paciente experimentó una erección de **turgencia suficiente** para insertar el pene en la vagina de su pareja, fue (en relación al placebo) de 15,8% (A50), 18,1% (A100) y 23,8% (A200) entre los 15 y los 30 minutos; de 17,2% (A50), 23,6% (A100) y 29,2% (A200) entre los 30 y los 45 minutos; de 4,9% (A50), 18,6% (A100) y 18,7% (A200) entre los 45 y los 60 minutos; de 11,1% (A50), 27,6% (A100) y 30,8% (A200) entre los 60 y los 120 minutos; y de -8,3% (A50), -0,3% (A100) y 10,5% (A200) entre los 120 y los 240 minutos.

El segundo estudio (TA-302; Goldstein, 2012b) incluyó a 390 pacientes **diabéticos**, utilizando dosis de 100 (A100) y 200 mg (A200) de avanafil, o placebo (P). La variación en el porcentaje de intentos sexuales en los que el paciente experimentó una erección de **duración suficiente** para mantener una relación satisfactoria fue (en relación al placebo) de 15,2% (A100; CI_{95%} 7,6 a 22,7%; p< 0,0001) y de 20,4% (A200; CI_{95%} 12,9 a 28,0%; p< 0,0001); las diferencias entre las dosis de avanafil de 5,3% (A200 vs. A100; CI_{95%} -2,3 a 12,8%; p=0,1724). Asimismo, la variación en el porcentaje de intentos sexuales en los que el paciente experimentó una erección de **turgencia suficiente** para insertar el pene en la vagina de su pareja (en relación al placebo) fue de 14,0% (A100; CI_{95%} 6,3 a 21,8%; p= 0,0004) y de 18,4% (A200; CI_{95%} 10,6 a 26,2%; p< 0,0001); las diferencias entre las dosis de avanafil fueron de 4,4% (A200 vs. A100; CI_{95%} -3,4 a 12,2%; p=0,2719). Por su parte, la variación de la **puntuación según el IIEF** (en relación al placebo, con valores basales de 11,2-12,0) fue de 2,8 (A100; CI_{95%} 1,1 a 4,5; p= 0,0017) y de 3,6 (A200; CI_{95%} 1,9 a 5,3; p< 0,0001); las diferencias entre las dosis de avanafil fueron de 0,8 (A200 vs. A100; CI_{95%} -0,9 a 2,6; p=0,3387).

Considerando el tiempo desde la administración de la medicación, la variación en el porcentaje de intentos sexuales en los que el paciente experimentó una erección de **duración suficiente** para mantener una relación satisfactoria fue (en relación al placebo) de 12,7% (A100) y

¹ Este índice se elabora a partir de un cuestionario de autoevaluación con 15 preguntas repartidas en cinco dominios: función eréctil (6), función orgásmica (2), deseo sexual (2), satisfacción con la relación sexual (3) y satisfacción sexual general (2). Las cuestiones son puntuadas entre 0 y 5 puntos cada una, totalizando un máximo de 75 puntos (función eréctil óptima).

14,6% (A200) entre los 15 y los 30 minutos; de 13,2% (A100) y 18,9% (A200) entre los 30 y los 45 minutos; de 19,6% (A100) y 16,7% (A200) entre los 45 y los 60 minutos; de 19,2% (A100) y 19,9% (A200) entre los 60 y los 120 minutos; y de 14,5% (A100) y 39,4% (A200) entre los 120 y los 240 minutos. Complementariamente, consideran el tiempo desde la administración de la medicación, la variación porcentaje de intentos sexuales en los que el paciente experimentó una erección de **turgencia suficiente** para insertar el pene en la vagina de su pareja, fue (en relación al placebo) de 4,8% (A100) y 14,3% (A200) entre los 15 y los 30 minutos; de 14,5% (A100) y 22,6% (A200) entre los 30 y los 45 minutos; de 14,1% (A100) y 20,6% (A200) entre los 45 y los 60 minutos; de 16,6% (A100) y 21,9% (A200) entre los 60 y los 120 minutos; y de 37,2% (A100) y 41,9% (A200) entre los 120 y los 240 minutos.

El tercero de los estudios pivotaes (*TA-303; Mulhall, 2013*) incorporó a 298 pacientes **previamente sometidos a prostatectomía radical** sin afectación de los nervios bilaterales, utilizando dosis de 100 (A100) y 200 mg (A200) de avanafil, o placebo (P). La variación en el porcentaje de intentos sexuales en los que el paciente experimentó una erección de **duración suficiente** para mantener una relación satisfactoria fue (en relación al placebo) de 14,2% (A100; $CI_{95\%}$ 6,4 a 21,9%; $p=0,0004$) y de 15,6% (A200; $CI_{95\%}$ 7,9 a 23,2%; $p<0,0001$). Asimismo, la variación en el porcentaje de intentos sexuales en los que el paciente experimentó una erección de **turgencia suficiente** para insertar el pene en la vagina de su pareja (en relación al placebo) fue de 14,8% (A100; $CI_{95\%}$ 6,9 a 22,7%; $p=0,0003$) y de 20,1% (A200; $CI_{95\%}$ 12,3 a 28,0%; $p<0,0001$). Por su parte, la variación de la **puntuación según el IIEF** (en relación al placebo, con valores basales de 9,1-9,5) fue de 3,5 (A100; $CI_{95\%}$ 1,7 a 5,2; $p=0,0001$) y de 5,0 (A200; $CI_{95\%}$ 3,3 a 6,8; $p<0,0001$).

Por último, el estudio *TA-314 (Beilkoff, 2013)* consistió en una extensión hasta las 52 semanas (un año) con los 712 pacientes que completaron los estudios de 12 semanas

TA-301 y *TA-302*. Esta extensión fue completada, a su vez, por el 69,1% de los pacientes que fueron inicialmente incluidos. Los resultados mostraron que el porcentaje medio de intentos sexuales que finalizaron en una relación sexual satisfactoria fue del 66,6% al final (52 semanas), partiendo de un 42,1% al final del estudio de procedencia (12 semanas). Por su parte, el porcentaje de intentos sexuales que finalizaron en penetración vaginal al final del año fue del 80,2% vs. 63,5% a los 12 semanas. La puntuación IIEF mejoró en una media de 4,3 puntos (desde 18,2 a 22,6). Un 65% (112/172) de los pacientes que no habían respondido a la dosis de 100 mg de avanafil lo hicieron a la de 200 mg.

Desde el punto de vista de la seguridad clínica, la incidencia general de eventos adversos emergentes durante el tratamiento fue del 33,5% con avanafil vs. 25,5% con placebo, de los que estuvieron relacionados directamente con el tratamiento en el 8,8-15,7% vs. 3,1%, la mayoría leves o moderados. En este sentido, la incidencia de eventos adversos graves fue del 0,9% para la dosis de 50 mg, 2,6% para la de 100 mg, 1,1% para la de 200 mg y 1,1% para el placebo. Un 2% de los pacientes incluidos en los estudios pivotaes abandonaron el tratamiento por eventos adversos. Los efectos adversos más comunes fueron cefalea (4,6% A50; 5,7% A100 y 8,8% A200; vs. 1,1% con placebo), ruborización (2,8% A50; 4,3% A100 y 4,0% A200; vs. 1,7% con placebo) y congestión nasal (1,8% A50; 2,0% A100 y 1,7% A200; vs. 0,9% con placebo).

ASPECTOS INNOVADORES

El avanafil es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) específica del GMPc que impide la degradación de éste. Ha sido autorizado para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres. Está químicamente relacionado con otros inhibidores de la PDE-5 previamente comercializados, como el sildenafil, el vardenafil y el tadalafil.

Su eficacia en el tratamiento de la disfunción eréctil ha sido demostrada mediante varios ensayos clínicos controlados con placebo. En general, el avanafil, en dosis de 100 y de 200 mg, utilizado a demanda, incrementó en 30 puntos sobre el placebo el porcentaje de relaciones sexuales satisfactorias y en 20 puntos el correspondiente a la penetración vaginal, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis. No obstante, se ha comprobado bastantes pacientes que no responden a la dosis de 100 mg sí lo hacen a la de 200. La eficacia del tratamiento parece mantenerse de forma permanente, al menos con el uso eventual a demanda durante un año.

En pacientes diabéticos, en los que la disfunción eréctil es un problema especialmente común entre la población masculina, los resultados obtenidos con avanafil son algo inferiores a los observados en la población general, con incrementos de 20 puntos sobre el placebo el porcentaje de relaciones sexuales satisfactorias (frente a los 30 de la población general) y en 14-18 puntos el correspondiente a la penetración vaginal (frente a 20).

Su perfil de seguridad es aceptable y está en línea con el resto de inhibidores de PDE-5, siendo los más comunes la cefalea, la ruborización y la congestión nasal (congruentes con un efecto vasodilatador periférico), raramente graves.

Aunque no se dispone de estudios de fase 3 directamente comparativos con otros inhibidores de PDE-5, un meta-análisis realizado sobre 118 ensayos clínicos incluyendo a 31.195 pacientes en los que se emplearon inhibidores de PDE-5 (para tratar la disfunción eréctil), sugieren que el tadalafil ($RR=0,61$; $IC_{95\%}$ 0,33 a 0,90) y el vardenafil ($RR=0,63$; $IC_{95\%}$ 0,35 a 0,92) son más eficaces que el avanafil (*Yuan, 2013*).

Dado que la disfunción eréctil tiene prevalencia que aumenta sustancialmente con la edad, con tasas por encima del 40% a partir de los 60 años y del 50% a partir de los 70, la ausencia de experiencia clínica contrastada en pacientes mayores de 70 años limita el potencial del avanafil que, por otro lado, no parece aportar ninguna ventaja sobre los fármacos actualmente disponibles en España.

BIBLIOGRAFIA

- Belkoff LH, McCullough A, Goldstein I, Jones L, Bowden CH, Di Donato K, Trask B, Day WW. 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(4): 333-41. doi: 10.1111/ijcp.12065.
- Bruziches R, Francomano D, Gareri P, Lenzi A, Aversa A. An update on pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(10): 1333-44. doi: 10.1517/14656566.2013.799665.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- European Medicines Agency. Spedra. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/272832/2013; EMEA/H/C/002581.* <http://www.ema.europa.eu/>.
- Goldstein I, Jones LA, Belkoff LH, Karlin GS, Bowden CH, Peterson CA, Trask BA, Day WW. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(9): 843-52. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.06.016.
- Goldstein I, McCullough AR, Jones LA, Hellstrom WJ, Bowden CH, Didonato K, Trask B, Day WW. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2012; 9(4): 1122-33. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02629.x.
- Mulhall JP, Burnett AL, Wang R, McVary KT, Moul JW, Bowden CH, DiDonato K, Shih W, Day WW. A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol.* 2013; 189(6): 2229-36. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.177.
- Posen R, Wing R, Schneider S, Gendramo III N. Epidemiology of erectile dysfunction the role of medical comorbidities and lifestyle factors. *Urol Clin North Am.* 2005; 32: 403-18.
- Prieto Castro R, et al. Epidemiología de la disfunción eréctil: Factores de riesgo. *Arch Esp Urol.* 2010; 63(8): 637-9. <http://dx.doi.org/10.4321/S0004-06142010000800010>
- Smith WB 2nd, McCaslin IR, Gokce A, Mandava SH, Trost L, Hellstrom WJ. PDE5 inhibitors: considerations for preference and long-term adherence. *Int J Clin Pract.* 2013; 67(8): 768-80. doi: 10.1111/ijcp.12074.
- Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, Qin X, Ren Z, Ding H, Chen Q, Mao C, Tang J. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2013; 63(5): 902-12. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.012.
- Zudaire Bergera JJ. Terapéutica de los trastornos genitourinarios. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. pp. 269-288.

VALORACIÓN

AVANAFILE	
▶ SPEDRA® (Menarini)	
Grupo Terapéutico (ATC): G04BE. TERAPIA GENITOURINARIA. Preparados urológicos: fármacos usados en disfunción eréctil.	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres.	
Condiciones de conservación y dispensación: - R: Requiere receta médica - C: Caducidad inferior a cinco años.	
VALORACIÓN GLOBAL: SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.	♣

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Sildenafil	Viagra	Pfizer	1998
Tadalafil	Cialis	Lilly	2002
Vardenafil	Levitra	Bayer	2003

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis (DDD)	Coste (unitario)
Avanafil	100 mg*	6,25 €
Vardenafil	10 mg	6,56 €
Tadalafil	10 mg	16,66 €
Sildenafil	50 mg	4,20 €

* Dosis recomendada en la ficha técnica.