

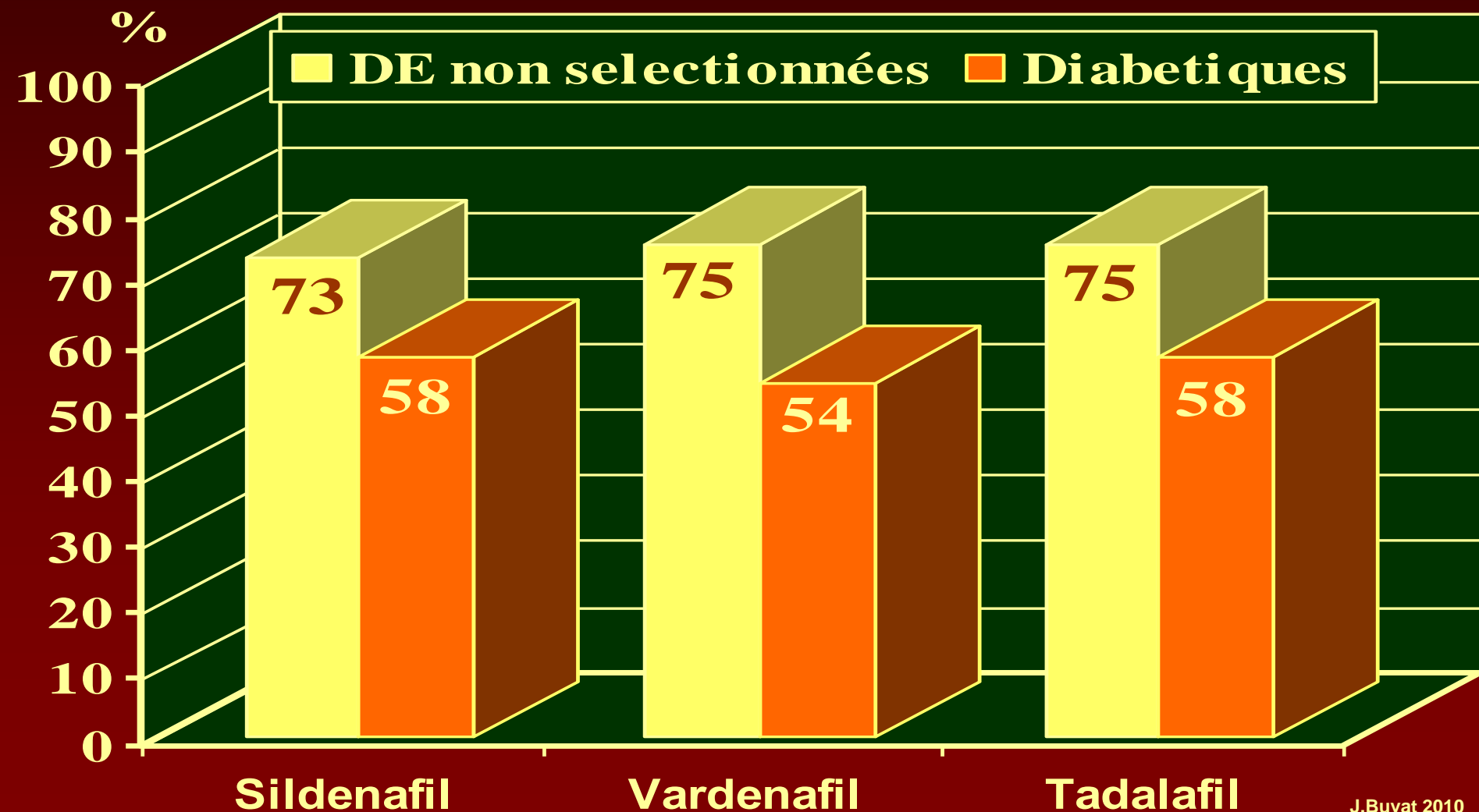
Quel IPDE5 et quel schéma de traitement pour quel patient?

Jacques Buvat, Lille, France

jacques@buvat.org

Pourcentage des hommes avec DE capables d'un rapport sexuel satisfaisant après prise d'un inhibiteur de la PDE5

(Costabile 2003)



Rapidité d'action peu différente

(pris à jeun depuis au moins 2h sauf pour Tadalafil)

	placebo	Sildenafil 100 mg	Tadalafil 20mg	Vardenafil classique 20 mg
16 mn	# 24%	>35% 35% at 14mn	32%	34%
30 mn	# 30%	>51% 51% at 20mn	52%	>48% 48% at 25mn

Differences versus placebo significatives dès 16 mn

Sildenafil: Padma-Nathan et al 2003, fasted (> 2h)

Tadalafil: Porst et al 2002, no instruction regarding food

Vardenafil: Padma-Nathan et al 2003, fasted

Vardenafil orodispersible: ni plus rapide, ni plus efficace que forme comprimé classique

(Debruyne et al 2011, analyse rétrospective des 6 essais pivot)

Taux de succès des essais de rapport (SEP3), tous patients confondus

	Tablettes orodispersibles		Comprimés enrobés	
	Essai 0-15mn après prise	Essai 16-30mn après prise	Essai 0-15mn après prise	Essai 16-30mn après prise
10 mg	60%	70%	66.5%	63%
Placebo orodispersible	38%	51%		
20 mg			60%	66%
Placebo cps enrobés			36%	32%

Tolérance des IPDE5: Effets indésirables les plus fréquents

(% des cas, généralement minimales à modérées, atténuation avec temps, arrêt traitement: 1-2%)

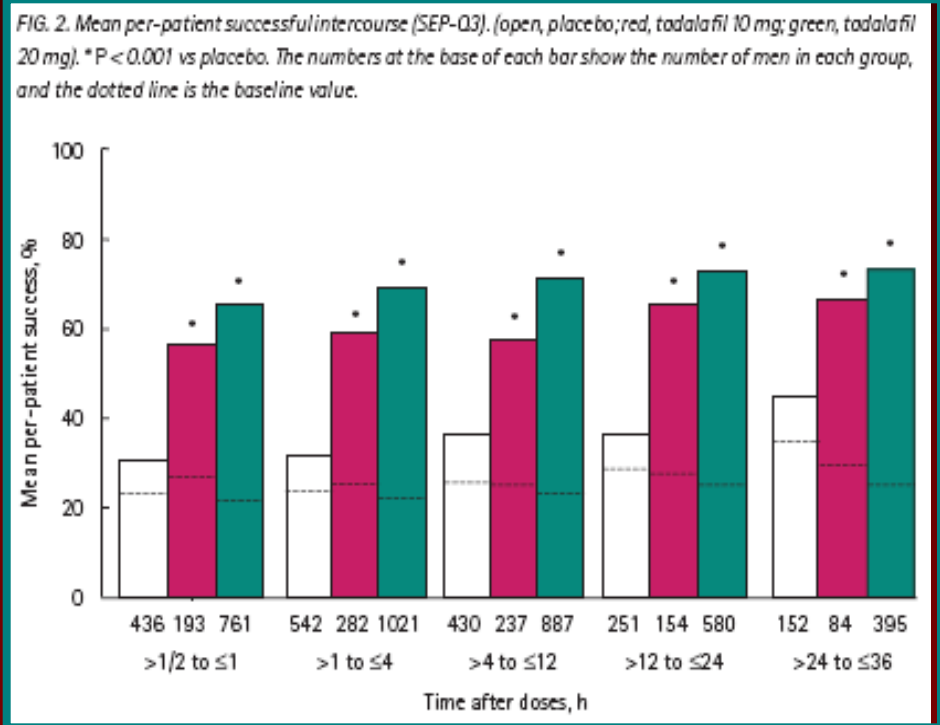
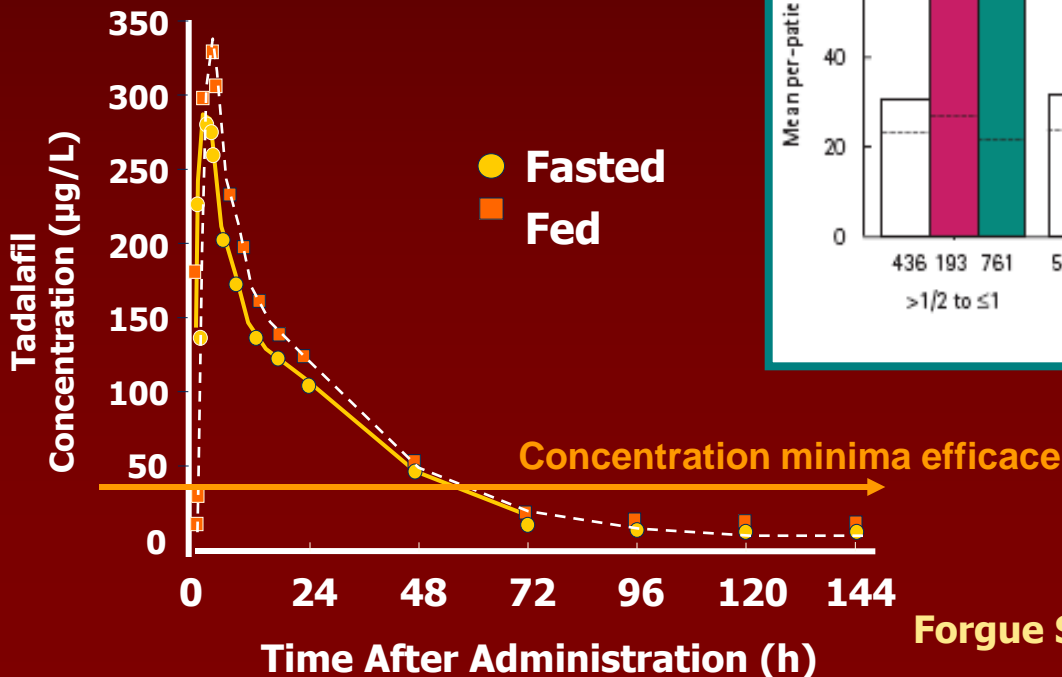
	Placebo	Sildenafil 100 mg	Vardenafil 20 mg	Tadalafil 20 mg
Nb cas	570	5918	2203	804
céphalées	5	14.6	14.5	14
Flush	2	14.1	11.1	4
Dyspepsie	2	6.2	3.7	10
Rhinite	3	2.6	9.2	5
Tr visuels	2	5.2	0	0
Dorsalgies	4	0	0	6

Sildenafil: Padma-Nathan et al 2002, Vardenafil: Kloner et al 2002, Tadalafil: Brock et al 2002

La principale différence est que le Tadalafil permet aux hommes de réussir leurs rapports pendant au moins 36h après la prise

Pharmacocinétique après administration de 20 mg tadalafil

Demie-vie 17.5 H

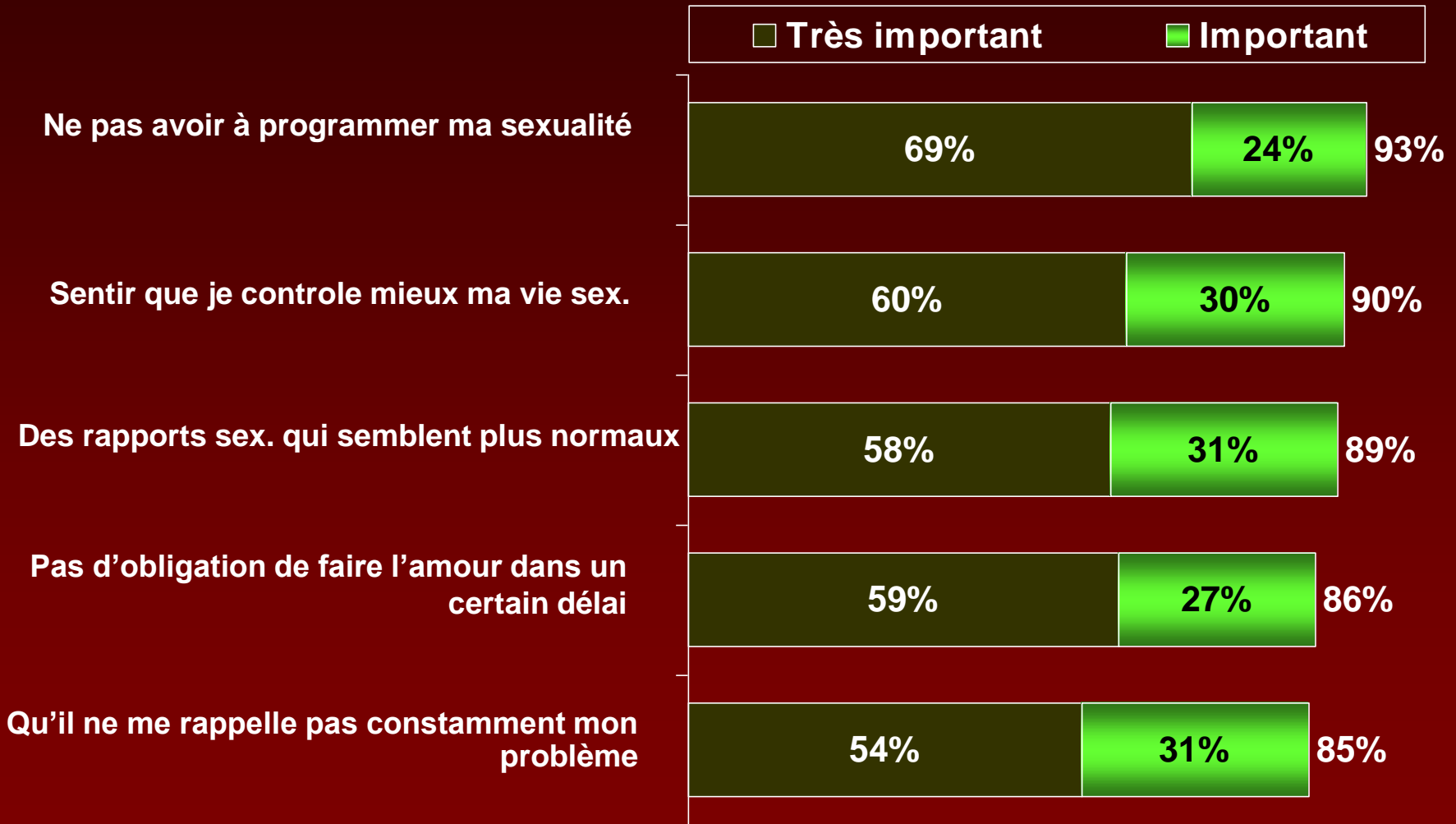


Porst, 2002

Forgue ST et al. 2005

Qu'est-ce qui constituerait pour vous un avantage important du traitement pour les patients?

(Wirthlin Europe 2002, 970 patients avec DE, la plupart sous Sildenafil)



Q. Please let me know if you feel this is a very important benefit of the treatment, a somewhat important benefit of the treatment or if you do not feel it is a benefit of treatment for you.

Le Tadalafil semble alléger les contraintes de temps et de programmation

Eardley et al 2005, Dean et al 2006: plus objective des 7 études de préférence

- ❑ **Étude randomisée avec croisement tadalafil vs sildenafil chez 367 \dagger naïfs**
- ❑ **71 % préfèrent le Tadalafil et 29 % le Sildenafil pour la période d'extension**
- ❑ **Principales raisons de la préférence pour le Sildénafil:**
 - **1. bonne rigidité; 2. rapidité d'obtention; 3. érection presque chaque fois**
- ❑ **Principales raisons de la préférence pour le Tadalafil :**
 - **1. Capacité à obtenir une érection longtemps après la prise du trt.**
 - **2. Bonne rigidité; 3.Érections le lendemain matin**
- ❑ **Ce qu'ils ont le plus aimé dans le fait d'avoir une érection longtemps après:**
 - **Moins besoin de programmer la sexualité**
 - **Pas de souci à propos de quand on pourra faire l'amour**
 - **Ma fonction sexuelle est comme avant mon problème**

Puisque beaucoup de patients préfèrent un produit d'action prolongée, ne seraient-ils pas encore plus satisfaits si son activité était permanente?

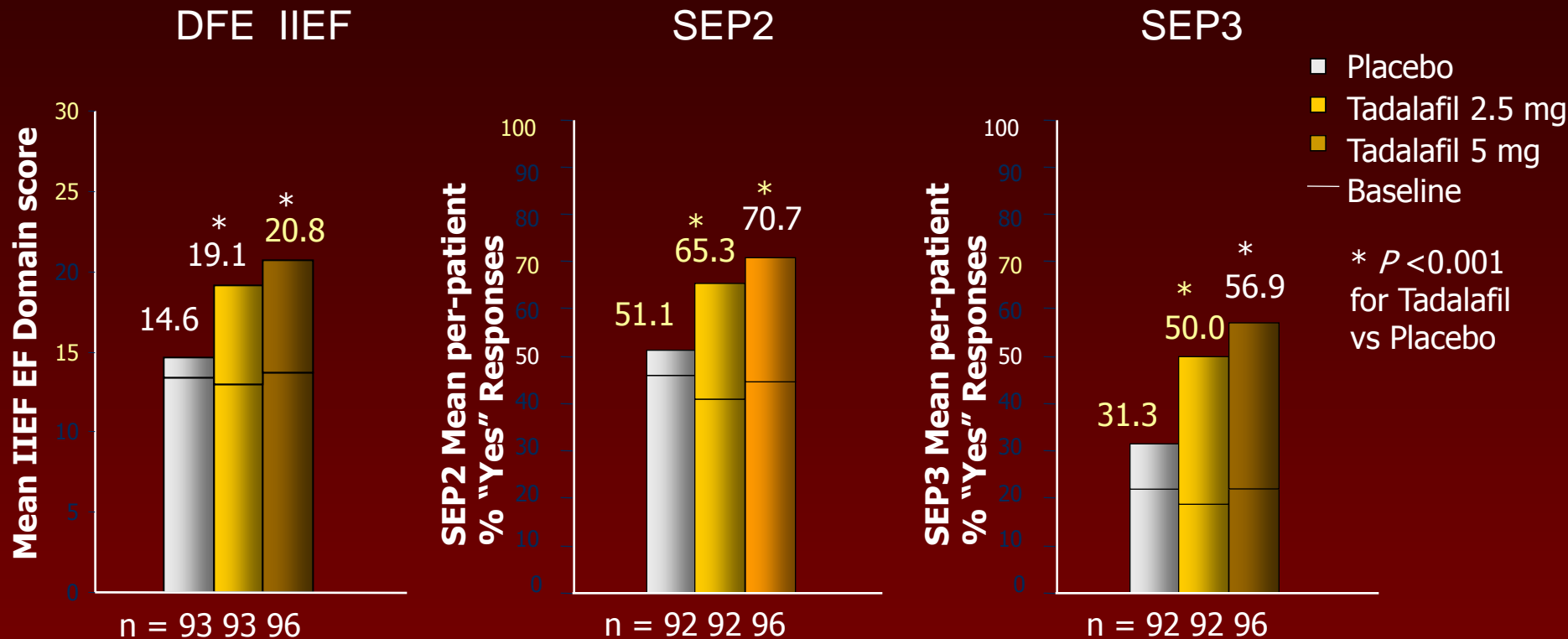
□ En maintenant continuellement des concentrations efficaces, une prise quotidienne d'IPDE5 :

- **ferait disparaître toute nécessité de programmation**
- **permettrait aux 2 partenaires d'oublier la DE et son traitement**

□ La demi-vie du Tadalafil obtiendrait ce résultat avec une seule prise quotidienne, d'une dose plus faible qu'ALD:

- **accumulation progressive du médicament avec d'abord augmentation**
- **stabilisation du taux plasmatique à partir du 5ème jour de prise**
- **taux alors environ 1.6 fois plus élevé qu'après dose unique**

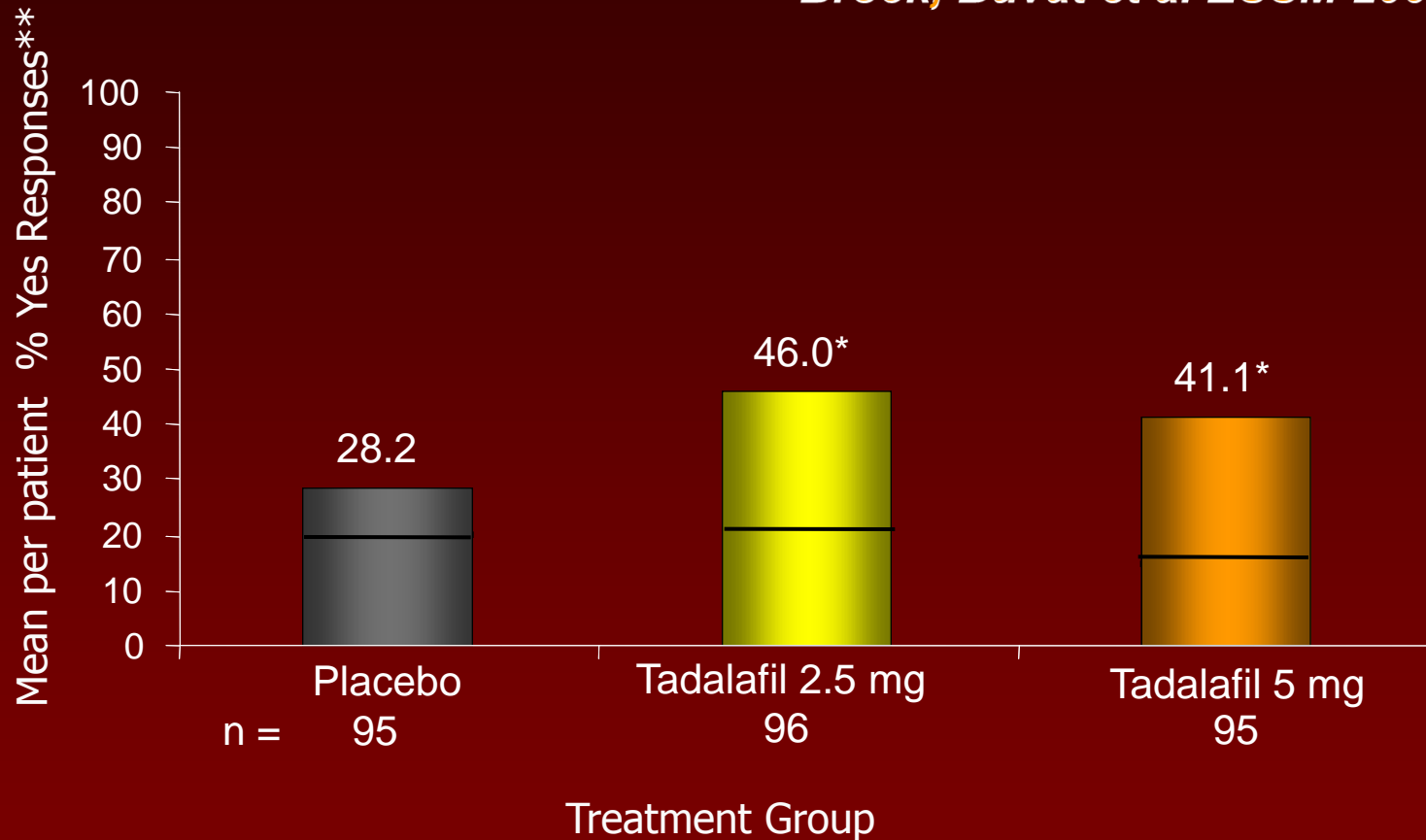
Tadalafil quotidien aux doses de 2.5 et 5 mg: résultats à 6 mois (Rajfer et al 2006)



- Aux doses quotidiennes de 2.5 et 5 mg le Tadalafil améliora significativement la fonction érectile à 6 mois par rapport au placebo, selon chacun des 3 principaux critères d'efficacité ($P < 0.001$)
- Les effets du Tad 2.5 mg semblent un peu moins marqués qu'avec 5 mg (NS)

Diabetic ED patients: % successful intercours (SEP3) After 12 Weeks of Treatment With Tadalafil OAD

Brock, Buvat et al ESSM 2006



* $P < 0.001$, compared with placebo

**SEP3 – Did your erection last long enough for you to have successful intercourse?

L'expérience clinique accumulée avec l'administration « régulière » du tadalafil suggère en effet qu'elle permet à de nombreux patients et partenaires de se sentir de nouveau « normaux »

- ✓ L'activité continue de l'IPDE5 permet de nouveau que l'érection survienne spontanément/naturellement en réponse au désir sexuel, sans nécessité de prise d'un comprimé dans l'intervalle, qui rappellerait le problème
- ✓ La réapparition d'érections spontanées, tant en situation sexuelle que non sexuelle (*Kim et al 2006*), restaure le sentiment de normalité, d'être redevenu un homme.
- ✓ Les femmes attachent encore plus d'importance à la spontanéité, et aiment la prise régulière pour cette raison, ce qui évite leur si fréquente opposition aux IPDE5.
- ✓ Le couple peut oublier son problème et la contrainte du comprimé

Ce que patients et partenaires nous disent à propos de la prise quotidienne

- ❖ **Le retour d'érections spontanées pendant la journée le rassure et le fait se sentir de nouveau un homme**
- ❖ **L'humeur s'améliore: “ il a retrouvé sa bonne humeur, sa joie de vivre, c'est tout bénéfique pour moi!!” nous dit la partenaire**
- ❖ **Au niveau intimité, en + du retour de la spontanéité sexuelle “maintenant nous pouvons faire l'amour n'importe quand !”**
- ❖ **Retour à une vie intime normale, comme elle était avant le DE, pas seulement la vie sexuelle, mais plus globalement l'intimité**
- ❖ **Le retour d'érections spontanées pendant les caresses et calins non sexuels rassure les partenaires, les encourage à la tendresse au lieu d'éviter tout contact physique**

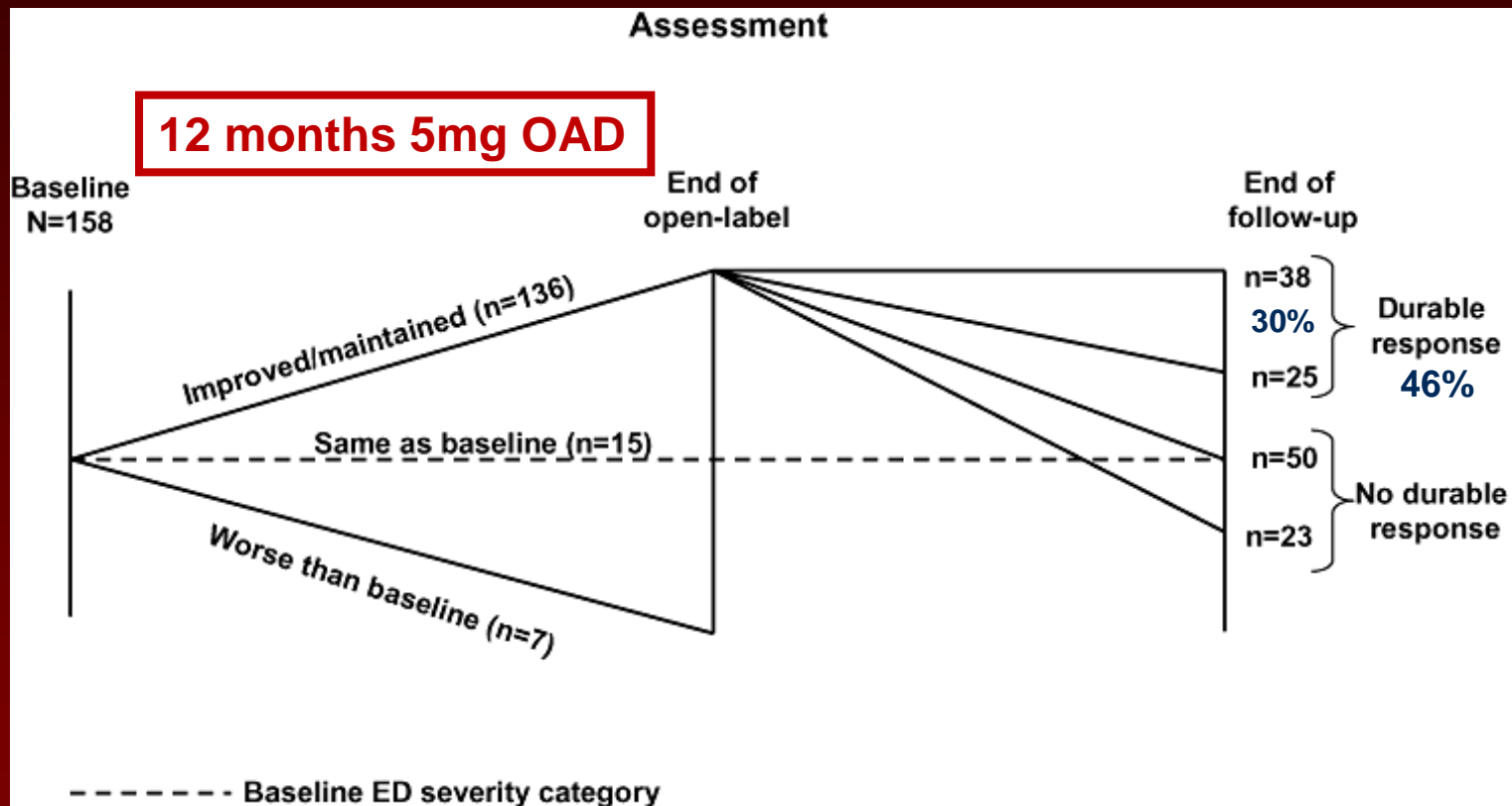
Ce que patients et partenaires nous disent à propos de la prise quotidienne (suite)

- ❑ **L'angoisse de performance diminue, même par rapport à 20 mg de tadalafil à la demande**
- ❑ **Plus besoin de penser au comprimé quand ils veulent faire l'amour aide les deux partenaires à l'oublier, puis à oublier la DE, en qqes semaines**
- ❑ **Certains patients et partenaires préfèrent les érections plus « naturelles » du tadalafil quotidien à celles qu'ils obtiennent avec des doses plus fortes à la demande, même si celles-ci sont parfois plus fortes ou stables. Ils préfèrent le naturel et la commodité à la rigidité à tout rompre!**

D'autres bénéfices potentiels d'un traitement quotidien ont récemment émergé

- ❑ En plus de l'amélioration des facteurs psychologiques et de la qualité de vie
- ❑ Bénéfice potentiel de l'augmentation chronique du GMPc pour l'endothélium, et donc pour la protection voire la réhabilitation de la paroi vasculaire (stabilisation sinon amélioration de la DE et de la MCV)
- ❑ Par ce double mécanisme psychologique et somatique, éventualité d'une guérison de certaines DE
- ❑ Amélioration des TUBA associés

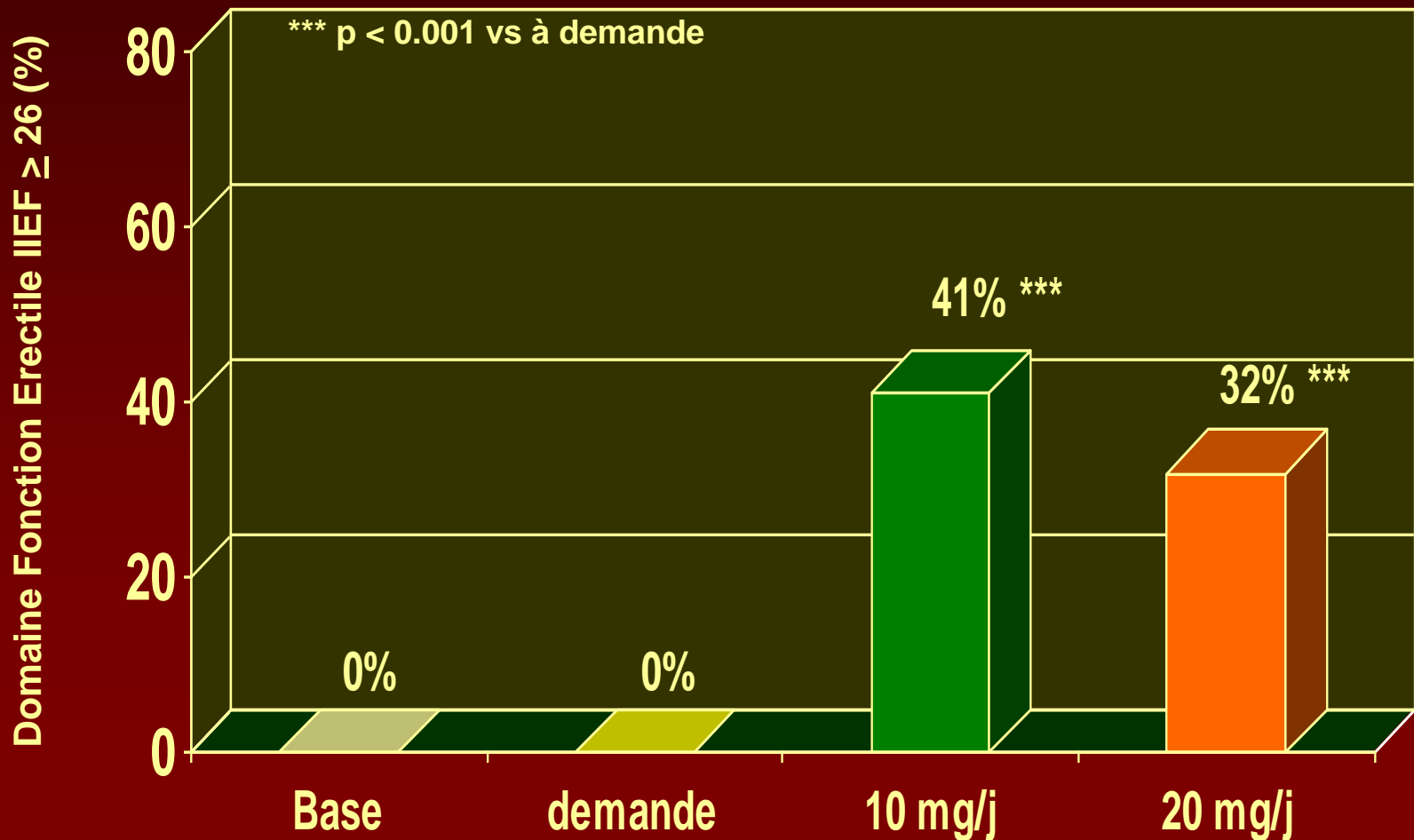
Durable erectile improvement in 46% of men 30 days after cessation of chronic dosing with tadalafil 5mg OAD (*Porst et al 2010, open trial*)



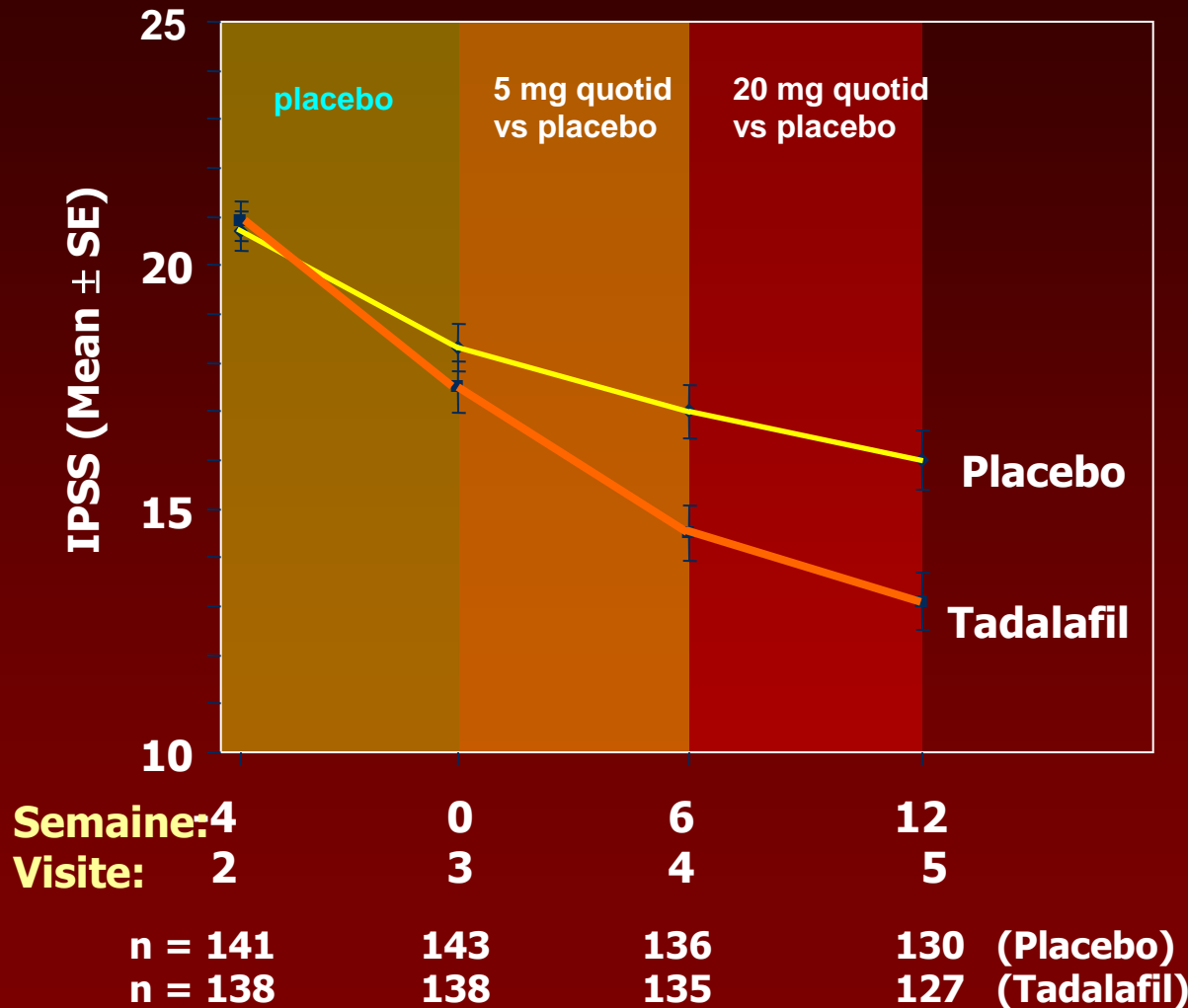
A higher proportion of the men with diabetes and hypertension, and a lower proportion of the “psychogenic” ones maintained the improvement: impact on endothelial function ???

Tadalafil quotidien dans échecs Tad. à demande

% de sujets normalisés (DFE IIEF ≥ 26 Mac Mahon 2004)



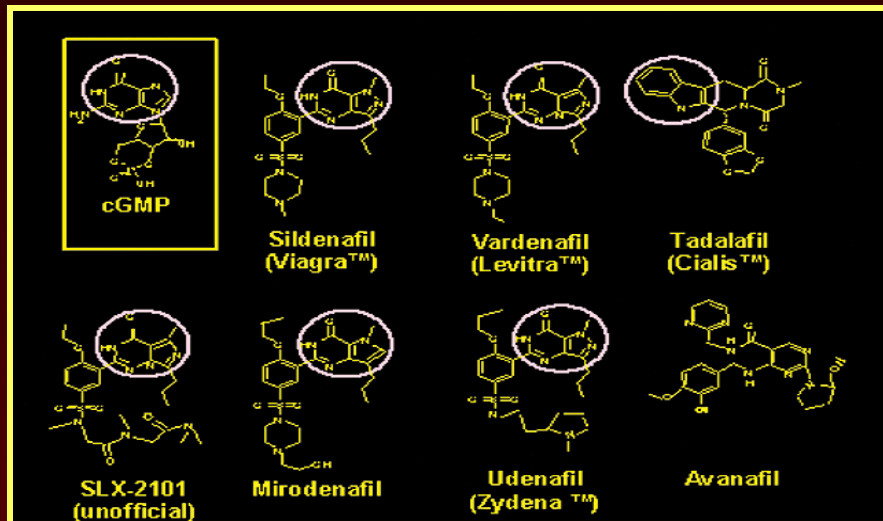
Tadalafil quotidien chez hommes avec TUBA avec ou sans DE (Mc Vary, J Urol 2007)



Le Tadalafil quotidien améliore significativement l'IPSS aux doses de 5 mg et 20 mg en comparaison au Placebo

PDE5 inhibitors under development

(Albersen et al 2010, Dorsey et al 2010, Eardley et al 2010, Park et al 2010)



	Tmax (mn)	Half-life (h)	
Sildenafil	50	3-4	
Tadalafil	120	17.5	
Vardenafil	50	4-5	Special features
Avanafil	35	< 1.5	Shorter onset & duration of action. Vivus
Lodenafil	30	2.4	Effective & safe. Phase III ongoing. Br
Mirodenafil	90	2.4	Mvix™ . Effective and safe. Ko
Udenafil	60-90	11-13	Zydena™. SEP3 55% after 12 h. Ko
SLx-2101	60	8-13	Safe, long-acting. USA
M1 SLx-2081	170	9-14	= active metabolite, prolonged duration

Quel IPDE5 pour quel patient?

1. En faveur du Sildénafil et du Vardénafil

- **Habitudes sexuelles immuables**
- **Souhait d'effet rapide**
- **Souhait de rigidité maximum**
- **DE sévères et/ou échec du tadalafil**
- **Intolérance au Tadalafil pour myalgies**
- **Souhait de limiter la durée d'exposition au médicament**

2. En faveur du Tadalafil à la demande

- **Rapports concentrés sur des périodes 2-3 jours (WE)**
- **Besoin de spontanéité, de naturel**
- **Difficultés constatées ou anticipées avec la programmation des rapports**
- **Echec du Sildénafil ou du Vardénafil par effet repas**
- **Intolérance au Sildénafil par troubles visuels gênants (seraient aussi évités avec Vardénafil)**
- **Intolérance au Sildénafil ou au Vardénafil pour troubles vasomoteurs majeurs**

Conditions essentielles pour l'efficacité des inhibiteurs de la PDE5 *(Porst 2006)*

1. Associer une stimulation sexuelle active
2. Prise plus de 2h après dernier repas (sauf Tadalafil)
3. Intervalle approprié entre prise et début de l'acte sexuel (pour effic. max, Sild. et Vard. 1 à 4h , Tadal 2 à 36 h)
4. Si résultat insuffisant augmenter la dose jusqu'au maximum autorisé
5. Répéter les essais au moins 4 fois avec la dose maximum autorisée
6. Programmation systématique consultation de suivi

50% au moins des échecs résultent de consignes insuffisantes ou mal respectées et peuvent être récupérés en corrigeant ces erreurs

3. En faveur du Tadalafil 5 mg quotidien

❑ Critères les plus spécifiques:

1. **Besoin de naturel et de spontanéité, difficultés avec la programmation de la sexualité**
2. **Forte angoisse de performance, ou forte souffrance psycholog.**
3. **Relation de couple récente**
4. **Demandes sexuelles imprévisibles et débordantes de la part.**

❑ Autres critères:

5. **Fréquence de rapports moyenne à élevée avant la DE (≥ 6 / mois), sans schéma fixe (par ex. week-end)**
6. **L'homme prend déjà un autre traitement chronique**
7. **Pas de cause organique sévère**
8. **TUBA associés**

2 modalités principales pour la prise quotidienne

1. Traitement définitif:

- **Surtout si ≥ 6 rapports/mois, non concentrés sur 1 or 2 jours consécutifs dans la semaine**
- **L'exposition mensuelle sera plus faible qu'avec 20 mg à la demande à partir de 8 cps /mois (150 vs 160 mg)**

2. Traitement de démarrage:

- **Spécialement dans les cas supposés difficiles à traiter du fait de facteurs psychologiques ou relationnels, 2 à 3 mois de 5mg**
 - **↑ la chance de retrouver plus rapidement une sexualité satisfte**
 - **Peut ensuite être converti en ALD si fréquence rapports faible**
 - **↑ acceptation de la prise ALD chez couples initialement opposés**

Modalités pratiques d'un traitement par IPDE5 en prise quotidienne

- ❑ **Prise chaque jour à la même heure**
- ❑ **Indépendamment des projets d'activité sexuelle**

Société Francophone de Médecine Sexuelle



www.sfms.fr