



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 juillet 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Audition - Inscription (CT) : INVICORP

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné doit quitter la salle.

(Les représentants de Majorelle entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour et merci de nous avoir rejoints.

Nous allons attendre que votre expert soit en ligne. Nous l'appelons.

Nous avons quelques minutes d'avance.

M. EL GLAOUI (Majorelle).- C'est pour cela, nous allons essayer de la joindre. Nous n'avons pas réussi à la joindre une première fois. Je pense qu'il faut qu'on l'appelle avec notre portable pour lui dire que l'on va l'appeler. Mais là, on n'a pas de réseau, donc on va devoir ressortir.

(L'expert, Béatrice Cuzin, est joint au téléphone.)

M. LE PRÉSIDENT.- Vous êtes en liaison avec la Commission de la Transparence. Vous m'entendez bien ?

M^{me} le D^r CUZIN, pour Majorelle.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Avant de vous céder la parole, je cède la parole à [REDACTED], chef de projet, concernant Invicorp. Puis on vous cède la parole après.

Bien évidemment, nous avons transmis à la Commission de la Transparence, l'ensemble des documents envoyés, les observations, la note dans un but de transparence parfaite.

[REDACTED], pour la HAS.- Il s'agit de la demande d'audition des laboratoires Majorelle, qui commercialisent Invicorp, association d'aviptadil et de phentolamine à raison de 25 microgrammes en solution injectable. Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique de la dysfonction érectile de l'homme adulte avec origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte.

La Commission a rendu un avis le 5 juin 2019 défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée au regard des alternatives disponibles. Elle a considéré qu'Invicorp n'était pas susceptible d'avoir un ISP.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la Commission a conclu que la spécialité n'avait pas de place dans la prise en charge des troubles de la dysfonction érectile au regard des alternatives disponibles, et pour des motifs de limite méthodologique des données d'efficacité, d'absence de données comparatives versus inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5,

traitement de première intention de la dysfonction érectile alors que cette comparaison était réalisable, également du fait de l'absence de données comparatives *versus* l'alprostadil administré en crème ou en bâton pour usage urétral, qui sont des traitements recommandés en deuxième intention, plus faciles d'usage et ne nécessitant pas d'apprentissage pour maîtriser la technique d'auto-injection alors que cette comparaison était réalisable, et compte tenu du profil de tolérance qui ne permet pas de privilégier par rapport à l'alprostadil en injection intracaverneuse en particulier au regard des risques graves, mais rares, de fibrose pénienne ou de priapisme.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez la parole. Vous organisez le temps de parole entre vous et votre expert avec 15 minutes en tout.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Cela inclut-il les questions ?

M. LE PRÉSIDENT.- Non, 15 minutes de parole pour vous et l'expert.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Merci. Je commence. Monsieur le Président, mesdames et Messieurs les membres de la Commission, nous sommes venus aujourd'hui en audition pour exposer des points relatifs au produit Invicorp.

En préambule, Monsieur le Président, nous souhaiterions avoir votre éclairage sur les différences pour obtenir un Service Médical Rendu et une Amélioration du Service Médical Rendu. Pourquoi cette question ?

Car la première évaluation d'Invicorp semble avoir confondu ces deux notions. En effet, les trois études de phase 3 contre placebo n'ont pas été prises en compte dans l'avis alors qu'à notre connaissance, elles devraient constituer la base de l'évaluation à du Service Médical Rendu.

Les traitements de deuxième intention de la dysfonction érectile étant systématiquement initiés par des chirurgiens urologues, nous sommes venus accompagnés du docteur Béatrice Cuzin, par téléphone, urologue au CHU de Lyon, qui a une expérience de plus de 30 ans pour les injections intracaverneuses. Elle a été cheffe de projet au sein de la HAS et a participé à de nombreuses évaluations au sein même de cette Commission.

Sa présence peut permettre de donner un nouvel éclairage dans la mesure où elle a participé à l'étude comparative entre Invicorp et l'alprostadil injectable.

Je lui laisse la parole pour présenter les slides.

M^{me} le D^r CUZIN, pour Majorelle.- Bonjour et merci de m'avoir choisie comme experte, parce que produit, en tant qu'urologue, nous semble devoir être défendu. Il permet, à notre avis, de

répondre à une couverture de besoins non couverts actuellement.

Vous voyez que sur la première slide, les injections sont des traitements de deuxième intention. C'est important de le faire ressortir dans la discussion. Les traitements de première intention, ce sont des IPDE 5. Il n'est pas question de comparer les injections aux IPDE 5. Dans tous les consensus, des injections sont bien spécifiées comme des traitements de deuxième intention.

Sur cette diapositive, malheureusement, on voit qu'il y a beaucoup de taux d'arrêt dans ces traitements.

Pour les injections intracaverneuses, cela se situe aux environs de 50 %. Nous verrons pourquoi il y a autant d'arrêts. D'ores et déjà, nous sommes devant un traitement de deuxième intention qui existe déjà en termes d'Edex, mais qui est arrêté dans 50 % des cas. Il y a la place pour quelque chose d'autre.

Ensuite, par rapport aux études telles qu'elles ont été présentées et retenues, c'est incomplet. En fait, il s'agit d'études de phase 3, qui n'ont pas été prises en compte, qui permettaient de conclure sur l'efficacité et la tolérance d'Invicorp dans la population cible du remboursement. Autre chose importante. On ne peut pas prendre de comparateur, même si cela se fait chez les experts, les doses de 60 µg d'Edex, puisque ce sont des doses non commercialisées en tant que telles, c'est hors AMM. Cela peut être dangereux pour la santé des patients. On peut estimer que l'étude faite a été réalisée conformément aux posologies de l'AMM avec des doses qui variaient entre 5 et 20 µg.

Vous voyez que ce que nous pouvons conclure, si on lit les études différemment, c'est qu'il y a deux études de phase 3 contre placebo et une étude comparative permettant de conclure à l'efficacité d'Invicorp dans la population cible du remboursement en comparaison aux injections intracaverneuses d'alprostadil. Nous avons bien un service médical rendu.

Si nous regardons la diapositive d'après, nous voyons une amélioration du Service Médical Rendu. Ce qui n'a pas été pris et que nous connaissons bien en tant qu'urologues pratiquant ces injections, comme je vous l'avais dit sur la première diapositive, c'est qu'il y a des données de tolérance qui ne sont pas tout à fait les mêmes pour les deux produits. D'une part, il y a des fibroses plus fréquentes sur alprostadil. 8 % à 18 mois. C'est inférieur à 0,1 % pour Invicorp. Les priapismes, autre complication importante, sont plus réduits sous Invicorp que sous alprostadil. Donc, nous voyons bien qu'avec l'Invicorp, nous avons une fréquence moindre des effets

secondaires comme le priapisme et les fibroses péniennes, et nous avons une fréquence moindre des douleurs après injection, les principales causes d'arrêt de traitement.

Il est vrai que depuis plusieurs années, nous essayons de nous battre avec les laboratoires qui commercialisent l'alprostadil pour revoir à la hausse le pourcentage de douleur sous-déclaré.

Donc, si l'on va un peu plus loin dans la discussion, on voit bien que nous avons un produit, si nous prenons en compte les données d'efficacité et de tolérance sur Invicorp et les autres traitements de la dysfonction érectile, qui apporte une réponse au besoin médical insuffisamment couvert par l'alprostadil et qui constitue donc une alternative de premier choix du fait de sa meilleure tolérance *versus* alprostadil en injectable.

Là encore, ce qui est important, c'est l'apprentissage de l'injection et que ce soit fait en milieu spécialisé, mais toutes les personnes qui utilisent l'alprostadil et les gynécologues le savent également, même si l'indication n'est pas la même, c'est pour faire mûrir les cols, savent que l'alprostadil est un produit douloureux.

En conclusion, nous avons affaire à un produit qui peut avoir un impact important sur l'organisation des soins, puisqu'il y a eu des études qui ont été faites qui ont montré que cela pouvait diminuer les visites de titration, puisque celle d'Invicorp est plus rapide. Il y a des impacts économiques déjà étudiés qui ont fait ressortir des possibilités d'économie liées à la baisse du mode de consultation, dans les pays où Invicorp est commercialisé, comme le Royaume-Uni, la Suède et l'Écosse, des pays organisés sur le plan des soins.

Donc, l'Invicorp, dans la discussion où nous en sommes, doit pouvoir être défendu différemment.

Je vous laisse le soin de poser toutes les questions que vous souhaitez. Je ferai de mon mieux pour y répondre avec l'équipe de Majorelle.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous commençons la discussion.

M. EL GLAOUI (Majorelle).- Tout à fait.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout d'abord, les études ont toutes été évaluées. Les études de phase 3 ont été évaluées, bien évidemment, à la fois par les services et la Commission. Il y a une différence entre l'évaluation et prise en compte pour définir un avis. Dans la mesure où il y avait deux études de phase 3 *versus* placebo, pour nous, ce n'est pas suffisant pour entrer dans un avis concernant l'efficacité du produit.

Une étude *versus* alprostadil, étude de tolérance, n'apportait pas suffisamment non plus pour

juger de l'efficacité de l'alprostadil. On ne dit pas que ce n'est pas un produit qui n'est pas efficace, nous disons simplement que dans les études que vous avez montrées, l'efficacité paraissait faible, trop faible dans notre esprit. C'est simplement ce que nous voulions dire dans le libellé de notre projet d'avis.

M. EL GLAOU (Majorelle).- D'accord. Merci, Monsieur le Président, pour cette clarification.

Là où nous pensons qu'il y a un véritable problème, c'est qu'il semblerait qu'il y a une rupture dans le principe d'égalité. Car les autres traitements de la dysfonction érectile, notamment les traitements de deuxième intention, qui ont obtenu par cette même Commission des avis favorables au remboursement et des ASMR faibles ou modérées, n'ont jamais apporté de données supérieures, bien au contraire. Les études Invicorp concernent deux à trois fois plus de patients que les injections intracaverneuses. Et nous avons une efficacité au lieu de 70 %, conformément à l'efficacité des injections intracaverneuses, avec une tolérance bien améliorée.

D'où ma deuxième question. Que manquerait-il à un produit comme Invicorp pour obtenir un SMR suffisant, alors que nous n'avons pas deux, mais trois études de phase 3 contre placebo, dont une qui concerne des patients diabétiques, qui est une population spécifique de remboursement ? Si avec un produit qui dispose de trois études de phase 3 contre placebo, ce n'est plus suffisant pour obtenir un SMR important alors que les données d'efficacité sont positives et que la tolérance est meilleure que les comparateurs, cela veut dire qu'il n'y aura plus beaucoup de produits remboursés.

M. LE PRÉSIDENT.- Déjà, c'est moi qui pose les questions, ce n'est pas vous.

Pour revenir à ce que vous dites, nous aurions aimé une étude *versus* inhibiteur de phosphodiesterase. Ensuite, pour les traitements de deuxième intention, une étude montrant qu'en deuxième intention, Invicorp apporte quelque chose.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Concernant les IPDE 5, pourquoi cela n'a pas d'intérêt ? Parce qu'ils sont un traitement de première intention. Il n'y a pas d'intérêt à comparer un traitement de deuxième intention avec un traitement de première intention. Ce n'est pas la même ligne. À ce moment-là, les seules études comparatives ont été faites *versus* les vrais comparateurs, qui sont les injections intracaverneuses. Une étude a été produite, il s'agit de l'étude comparative *versus* Edex dans laquelle il y a une tolérance qui est clairement à l'avantage d'Invicorp pour une efficacité équivalente.

Concernant les lignes d'intention, se comparer à Edex, aux injections intracaverneuses, c'est justement, parce que nous avons suivi les recommandations de la HAS. Nous ne sommes pas censés nous comparer à des traitements d'autres lignes. Je ne sais pas pour cette Commission, mais c'est la HAS qui le dit.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous faisons partie de la HAS. Nous sommes d'accord avec ses préconisations, je vous rassure.

Tout de même, en traitement de deuxième intention, ce que vous montrez *versus* alprostadil, c'est une étude de tolérance et non pas d'efficacité.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Si, il y a des données d'efficacité.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas conçu comme une étude.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Si, c'est une étude d'efficacité et de tolérance. Je vous invite à reprendre l'étude. Et l'efficacité est équivalente.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est votre conclusion. Est-ce que dans l'objectif primaire de l'étude, il était convenu que c'était une étude d'efficacité ? Quel était le critère principal de l'étude ?

Un représentant de Majorelle.- Le critère principal de l'étude était la tolérance et l'efficacité. Ce qui ressort de l'analyse statistique, effectivement, c'est plus l'analyse de la tolérance.

M. LE PRÉSIDENT.- C'était la tolérance, mais pas l'efficacité.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Nous avons les synopsis. Les critères principaux étaient bien les deux critères. Mais ce qui était ciblé par l'analyse statistique, c'était la tolérance. L'objectif était d'atteindre 150 patients pour avoir une puissance statistique suffisante en termes de tolérance. En termes d'efficacité, c'était le critère principal également. Certes, le premier critère était la tolérance, mais le critère principal, c'était aussi l'efficacité. Le p est significatif. Vous avez deux résultats d'efficacité aujourd'hui : 84 % pour l'alprostadil et 83 % pour Invicorp.

M. LE PRÉSIDENT.- Il ne peut pas y avoir deux critères principaux.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si, mais en l'occurrence, dans votre étude, la question est précise. Quel est le critère de jugement principal ?

M. EL GLAOU (Majorelle).- Il est dans le synopsis, efficacité et tolérance. On l'a là, on va pouvoir y accéder immédiatement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Comment a été calculé le nombre de sujets nécessaires ?

M. EL GLAOU (Majorelle).- Cela s'est fait sur la tolérance.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Cela, c'était le préambule. Nous avons l'impression qu'il y a une confusion entre ASMR et SMR. Les études comparatives, dans notre compréhension de ce qu'il faut pouvoir démontrer, sont là pour justifier d'une ASMR.

Aujourd'hui, je le répète, les études contre placebo de phase 3 qui ont toutes démontré une efficacité incontestable ne sont pas toutes prises en compte et il y a une focalisation sur l'étude comparative qui, non seulement a démontré une bonne efficacité et une meilleure tolérance, mais qui semble être la base du SMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne reviens pas sur l'efficacité et la tolérance. Il y a un seul objectif principal avec un calcul de sujet. Je n'y reviens pas.

M. le P^r NIAUDET.- Vous parlez de traitement de deuxième intention. Vos études concernent les patients qui ont été mis sous ce traitement en deuxième intention. Est-ce que cela signifie qu'ils avaient tous des échecs de traitement de première intention ? Quels étaient les critères d'inclusion dans les études ? Est-ce que ce sont des patients qui étaient en échec de traitement de première intention ou non ?

Un représentant de Majorelle.- Les critères d'inclusion des deux études de phase 3 contre placebo étaient la dysfonction érectile d'origine organique bien définie et grave. Les mêmes critères que la population cible du remboursement. On a montré une efficacité dans cette population. Ce n'étaient pas des patients en échec des IPDE 5. Mais c'était mieux : un tiers des patients étaient en échec d'injection d'alprostadil.

M. le P^r NIAUDET.- Deux tiers n'étaient pas en échec.

M. EL GLAOU (Majorelle).- D'alprostadil. Un tiers était en échec d'alprostadil, c'est-à-dire des candidats aux implants péniers. Il y avait également un tiers des patients en échec aux injections de papaverine et de phentolamine. Il y avait également d'autres échecs de traitement. Pas d'IPDE 5, mais là, nous parlons d'injection d'alprostadil. Un patient en échec d'injection d'alprostadil est un candidat aux implants péniers. Grâce aux études, nous avons récupéré des patients en échec en termes d'efficacité et au niveau de la tolérance. Il y avait un problème de tolérance dans les produits.

M. le P^r NIAUDET.- Vous parlez de deux traitements de deuxième intention. Je pose la question : est-ce que les critères d'inclusion impliquaient qu'ils aient au préalable reçu un traitement de

première intention ?

M. EL GLAOU (Majorelle).- Les critères d'inclusion sont non seulement identiques à la population cible du remboursement, mais surtout, ils sont strictement identiques aux critères d'inclusion des autres traitements de deuxième intention ayant obtenu un remboursement ou ayant été réévalués récemment.

Si aujourd'hui, vous nous demandez des choses qui n'ont pas été demandées il y a encore quelques mois à d'autres acteurs alors que ce sont les mêmes produits visant les mêmes patients, il y a une rupture dans le principe d'égalité.

M. le P^r NIAUDET.- Vous ne répondez pas à la question.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Si, on a les mêmes critères, c'est une population organique.

M. le P^r NIAUDET.- Je pose une question précise. Répondez-moi.

Un représentant de Majorelle.- Non, ce n'était pas en échec IPDE 5. Les études datent de la fin des années 90. Les IPDE 5 n'ont jamais été les produits référents jusqu'en 2005-2010. Même les avis de la Commission de la Transparence n'ont jamais considéré les IPDE 5 comme des traitements de première intention. À cette époque-là, le traitement de référence, c'était les injections intracaverneuses d'alprostadil. C'était le traitement de référence, et ça l'est encore en termes de traitement de deuxième intention.

Cette position des IPDE 5, c'est très récent. Il y a l'étude comparative, mais l'important pour mesurer le niveau de SMR, c'est l'étude contre placebo et ces échecs d'alprostadil montrent bien un intérêt pour ce traitement.

Un représentant de Majorelle.- Les urologues, et l'on pourrait demander au docteur Cuzin, ne donnent jamais en première intention des injectables. Cela n'existe pas. C'est toujours en deuxième intention. Les patients qui entrent dans les études sont généralement des gens qui ont eu un échec en première intention aux IPDE 5.

M. le P^r NIAUDET.- Comment avez-vous évalué le nombre de patients qui pourraient en bénéficier ? Vous dites que l'on ne donne jamais en première intention ce type de traitement. Comment évaluer le nombre de patients et proposer un Intérêt de Santé publique ? Dans la population de patients, vous avez une idée de combien serait en échec de traitement des traitements de première intention ?

Un représentant de Majorelle.- Dans ce type de population, le traitement de première intention

est extrêmement élevé. Au bout d'un an... Nous pouvons revoir la slide.

Un représentant de Majorelle.- En termes de population cible, nous l'avons mesuré, c'est de l'ordre de 400 000 patients. Aujourd'hui, le nombre d'utilisateurs d'injections d'alprostadil, c'est 45 000. C'est assez logique. Ce sont les retours que nous avons des chirurgiens urologues avec la pratique. Le nombre d'abandons est tellement important avec les injections d'alprostadil qu'il y a très peu d'utilisateurs au long cours. Cela explique que 45 000 patients en bénéficient sur les 400 000 de la population cible que la Commission de la Transparence a validés.

M. LE PRÉSIDENT.- Avez-vous une question pour l'expert ?

M. EL GLAOU (Majorelle).- Oui, peut-être une question pour l'expert, notamment sur sa pratique. Le docteur Cuzin a pu observer au travers des patients dans l'étude comparative une efficacité similaire et une tolérance intéressante.

M^{me} le D^r CUZIN, pour Majorelle.- Pour être franche, c'est une étude qui m'avait laissé beaucoup de bons souvenirs, dans le sens où j'avais des patients qui n'étaient pas satisfaits de l'alprostadil, qui ont été inclus dans l'étude. La seule chose que nous ayons regrettée, puisque nous attendions depuis longtemps de pouvoir tester la phentolamine en France, c'est que le laboratoire anglais n'était pas allé au bout des analyses et de ce que nous pouvions tirer du produit. J'avais une bonne impression clinique sur une expérience limitée. J'ai inclus une dizaine de patients. J'étais enthousiaste vis-à-vis d'un produit beaucoup mieux toléré que l'alprostadil, plus facile à utiliser et bien toléré.

Vous avez raison de soulever les insuffisances méthodologiques, mais qui existent dans toutes les études pour les injections. Il n'y a guère que les IDPE 5 qui ont fait leurs études avec suffisamment de moyens et de rigueur. J'ai l'impression d'un produit intéressant et important pour les patients qui ne sont pas satisfaits de l'Edex.

C'est pourquoi j'ai accepté de participer à ces discussions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cette remarque complémentaire.

Vous dites que l'étude a commencé en 1990. On ne pouvait pas avoir tel comparateur, etc. Nous sommes en 2019, et nos évaluations évoluent en fonction des médicaments qui sont à la disposition des prescripteurs. Nous ne sommes pas figés sur des essais qui ont débuté il y a 15 ou 20 ans. Dans beaucoup de domaines, pas que celui-là, notamment en cancérologie, ce serait absolument non recevable. Nous sommes obligés de nous adapter au progrès. C'est notre

responsabilité.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Bien sûr, je vous rejoins sur ce point. Là où nos avis divergent, c'est que nous ne voyons pas l'intérêt de comparer un traitement de deuxième intention avec un traitement de première intention. Les IPDE 5 sont systématiquement donnés en première ligne. Vous avez vu les taux d'abandons, entre 45 et 78 %. La deuxième ligne, ce sont les injections intracaverneuses en particulier, et effectivement vitaros, muse, le bâton et la crème intra-urétrale. Le produit Invicorp s'est comparé au produit qui est réellement son comparateur dans la vraie vie. Avoir des données *versus* un produit plus simple, puisque les comprimés... Entre s'injecter une substance dans la verge et prendre un comprimé, il n'y a pas besoin d'étude pour savoir ce qui sort en préférences et en tolérance.

Nous revenons sur les recommandations de la HAS, qui dit que les comparateurs doivent être dans une même ligne d'intention. Cela a été fait.

M. LE PRÉSIDENT.- Sauf qu'ils ne sont pas tous en deuxième intention. Si c'était en première intention, il aurait fallu le comparateur. Nous tournons en boucle.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Je n'ai pas compris, ils sont contre placebo.

M. LE PRÉSIDENT.- Si c'est une deuxième intention, il faut se comparer à un autre deuxième intention.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Pour le SMR. Là, on parle du SMR.

M. LE PRÉSIDENT.- On parle de l'évaluation de façon générale.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Maintenant, ce sont les études comparatives qui sont à la base du service médical rendu.

M. LE PRÉSIDENT.- On peut vous rappeler ce qu'est le SMR.

M. EL GLAOU (Majorelle).- S'il vous plaît, oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je relis la définition réglementaire. Article 160 3-3, les médicaments sont inscrits sur la liste au vu de l'appréciation du SMR qu'ils apportent indication par indication. Cette appréciation prend en compte l'efficacité, les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux, et son intérêt pour la santé publique. Les médicaments dont le SMR est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapeutiques disponibles ne sont pas

inscrits sur la liste. C'est un décret de 99.

M. EL GLAOUI (Majorelle).- C'est bien, parce qu'Invicorp remplit tous ces critères.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est à la Commission de l'évaluer.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez apporté des réflexions. Nous avons posé des questions, vous y avez répondu. Nous allons délibérer. Vous vouliez vous exprimer ?

Un représentant de Majorelle.- J'ajoute que dans les résultats, les résultats donnés dans les deux études *versus* placebo, il est à noter que les patients étaient quand même extrêmement graves ou au moins de deuxième intention, avec 30 % qui étaient effectivement après alprostadil, mais aussi que le résultat du placebo est très bas. D'habitude, nous sommes au-dessus de 20 %. Là, nous sommes à 14 % dans ces deux études.

L'autre point en termes de santé publique, 30 à 60 000 consultations et infirmiers bloqués pendant trois à quatre heures pour faire la titration avec alprostadil, cela doit aussi être pris en compte. D'ailleurs, c'est la raison pour laquelle Invicorp a pris la plus grande partie du marché dans les pays où il a été lancé.

Son efficacité et son intérêt en termes de soin sont au moins démontrés dans la vraie vie. Même s'il a été lancé récemment, lui aussi.

Enfin, je pense, même si ce n'est pas directement votre problème, en termes d'économie, c'est aussi quelque chose d'important pour la collectivité. Et ce, surtout, puisqu'il n'y a pas de générique d'alprostadil injectable. Donc, nous pensons que donner une alternative et un autre produit injectable, de deuxième intention, a aussi un intérêt de santé publique.

Enfin, pour les patients c'est plus simple pour leur vie, puisque ces séances de titration, c'est long et difficile, alors que là, avec notre produit Invicorp, il n'y a qu'une dose et la marge thérapeutique du produit étant nettement plus grande, puisqu'avec alprostadil, l'efficacité et la tolérance... C'est pour ça que nous sommes obligés de faire la titration. Cela aussi, cela apporte quelque chose d'important pour le confort des patients.

Enfin, les douleurs. Les douleurs avant, au moment de l'injection, pendant l'acte et après l'acte sont importantes avec alprostadil injectable, ce qui n'est pas le cas pour Invicorp, ou beaucoup moins.

Pour les patients, il y a un intérêt, pour les prescripteurs, les infirmiers et les hôpitaux, il y a un intérêt. Pour les patients en échec d'alprostadil, qui sont importants, il y a aussi un intérêt.

Je pense que c'est quelque chose que l'on peut difficilement contester.

M. LE PRÉSIDENT.- Je peux vous rassurer, ce qui compte avant tout au niveau médicoscientifique, c'est prouver l'efficacité d'un produit, et ensuite sa tolérance. Mais le mode de prise en charge d'un patient et la qualité de vie font partie des critères évalués. Bien évidemment. Nous allons au-delà d'une efficacité en termes de pourcentage de réussite. Bien évidemment, c'est important. Et c'est bien souligné dans le dossier.

Un représentant de Majorelle.- Les effets secondaires, aussi.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Ce n'est pas ce que nous avons vu dans l'avis. À aucun moment l'organisation des soins, ni les douleurs, ni les abandons ne sont pris en compte.

M. LE PRÉSIDENT.- Peut-être pas dans la conclusion, mais dans le projet d'avis, c'est forcément indiqué.

M. EL GLAOU (Majorelle).- Pas dans la version que nous avons eue. Nous espérons vous avoir convaincus et nous vous remercions pour l'attention.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous y veillerons. L'attention, vous l'avez. Nous allons revoir la rédaction. Merci beaucoup.

M^{me} le D^r CUZIN, pour Majorelle.- Au revoir.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

(Les représentants de Majorelle quittent la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- La discussion est ouverte. Antoine.

M. le D^r VANIER.- Finalement, je ne suis pas intervenu, mais j'étais à deux doigts de lui demander d'arrêter de nous tenir dessus. Je commençais à en avoir marre.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela ne faisait que traduire à l'oral les propos assez violents qui ont été tenus par écrit.

M. le P^r MAUDET.- N'a-t-il pas raison sur le fait qu'il ne faut pas comparer première et deuxième intention ? C'est peut-être recevable. Néanmoins, ils n'ont pas répondu à la question de savoir si les patients entraient dans les études et étaient en échec de première intention. Ensuite, c'est de l'ordre de 30 %. Cela veut dire que 70 % n'étaient pas en échec et donc que, pour le moment, ils ne montrent pas l'intérêt de ce médicament de façon évidente dans la mesure où le service médical rendu n'est pas suffisant par rapport à un traitement disponible par voie orale.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sur la première et deuxième intention, vous devez évaluer le

médicament dans l'indication de l'AMM.

Je la relis. Invicorp est indiqué dans le traitement symptomatique de la dysfonction érectile de l'homme adulte ayant une origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte. Il n'y a pas de notion dans l'AMM de première et deuxième intention. C'est pourquoi vous traitez les deux situations, l'AMM étant large.

Par contre, la revendication du laboratoire, qui peut solliciter le remboursement où il souhaite, était bien en deuxième intention.

Du coup, toute l'évaluation est dans le périmètre de l'indication de l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pourquoi j'ai posé la question des inhibiteurs de phosphodiesterase. Puisque l'AMM est très large, il n'y a pas de raison que l'on n'ait pas d'étude *versus* inhibiteur de phosphodiesterase.

Deuxièmement, la revendication du laboratoire, c'est en deuxième intention et il nous manque des études *versus* deuxième intention d'efficacité.

M. le D^r VANIER.- Outre ce fait, je suis d'accord avec [REDACTED] sur le fait que la seule étude nous aurions, si nous acceptons la deuxième intention n'a pas comme critère d'inclusion des patients en échec de première intention.

La seule étude que l'on a n'a pas le bon critère de jugement principal et n'a pas la bonne population incluse.

M. le P^r DUFOUR.- Ils se sont placés sur un plan d'équité. Pour l'Edex, l'évaluation n'est pas très ancienne. Elle est de 2016. Sur quelle base avons-nous jugé ? Nous avons mis en modéré et V. Quelles étaient les études à l'époque ?

Ils mettaient également en avant le problème de l'abandon de traitement avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase. On constate au moins dans cette étude qu'il y a une attrition du traitement également au cours du temps. Donc, il y a des abandons de traitement important.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela doit être inhérent à l'affection concernée.

M. le D^r VANIER.- Dans le design, il y a une première phase de recherche de dose et d'obtention d'une première réponse. En fait, je suppose que la randomisation est effectuée avant la première phase. Tous les patients qui n'ont pas obtenu la réponse ne sont pas éligibles à poursuivre. En seconde phase, nous ne sommes plus sur des patients randomisés. Nous avons perdu ceux qui n'ont pas répondu. Nous ne sommes plus sur des patients comparables sur les critères de base.

Cela fait qu'en plus, leur estimation d'efficacité qui n'était pas en jugement principal est même probablement biaisée.

M. Le P^r THIERRY.- C'est difficile d'évaluer ce médicament. Il n'apparaît pas que le médicament a une histoire compliquée dans le temps. Les études sont faites il y a 20 ans. Il a été passé entre plusieurs mains, plusieurs entreprises.

Le problème, c'est d'avoir une évaluation de façon dépassionnée. C'est difficile.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis dépassionné.

M. Le P^r THIERRY.- Le seul truc qui me trouble, c'est la position des autres pays. J'ai du mal à la comprendre.

M^{me} le D^r DEGOS.- Écosse, Angleterre et Suède.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons répondre à la question de [REDACTED] et donner quelques éléments de réponse.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai sous les yeux Vitaros crème médicament que vous avez évalué en mars 2015. Dans une indication qui était traitement de la dysfonction érectile définie par l'incapacité à atteindre ou maintenir une érection suffisante du pénis pour permettre une performance sexuelle satisfaisante. Vous avez jugé un SMR faible dans des indications restreintes d'origine organique. C'est un médicament d'exception. Les données à disposition en 2015 étaient deux études randomisées en double aveugle comparant Vitaros au placebo pendant 12 semaines chez les patients atteints de dysfonctionnement érectile d'étiologie diverse, incluant les dysfonctionnements érectiles secondaires à des maladies organiques ou en échec à un traitement par le sildénafil.

Le critère de jugement était le score de fonction érectile du questionnaire IIEF. C'était statistiquement amélioré. Vous aviez noté que la différence était faible, justifiant en partie le SMR faible.

Vous aviez déjà regretté l'absence d'étude *versus* traitement actif, notamment les IPDE 5.

M. Le D^r BINARD.- Par rapport à cette évaluation de Vitaros, nous avons à peu près les mêmes données dans ce dossier. Ensuite, on peut se demander comment évaluer en 2019.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous aviez des études comparatives *versus* placebo.

M. Le D^r BINARD.- Là aussi.

M. le D^r VANIER.- Celle-ci est en ouverte et non pas en double aveugle.

M. Le D^r BINARD.- Ce n'est pas celle détaillée dans le dossier. Il y a deux autres dans le dossier qui ne sont pas détaillées.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Les études *versus* placebo dans Invicorp sont mentionnées dans le projet d'avis, mais ne sont pas reprises dans le résumé et discussion. À la lumière des discussions et des échanges, il faudra repréciser cela dans le document préparatoire pour les détailler. Elles sont mentionnées en page 9 sur 23 et 13 sur 23.

M. Le D^r BINARD.- Elles sont mentionnées, mais peu détaillées dans les résultats. Il est mentionné qu'elles existent, mais qu'elles sont placebo. Et comme on a un traitement de seconde intention, elles ne sont pas reprises.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Les résultats sont pages 13 et 14 sur 23.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons modifier le mode.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- À la lumière des remarques du laboratoire, qui est aussi un appel à la lisibilité, il faut renforcer ces études. Cela n'empêche pas que vous pouvez tout à fait avoir des réserves méthodologiques sur ces études.

M. le D^r ROSENHEIM.- Ce qui me frappe quand je reviens à l'avis, c'est qu'ils ont passé leur temps à dire que c'est un produit de deuxième intention et dans les critères d'inclusion, ce n'est pas le cas. « Critère d'inclusion : adulte ayant une dysfonction érectile organique depuis au moins un an. »

Leur argumentation ne tient pas la route.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela fait partie des limites des études.

M. le D^r ROSENHEIM.- Le Président était clair. Il fallait une comparaison par rapport.

M. LE PRÉSIDENT. [REDACTED] l'a souligné aussi.

M. Le D^r BINARD.- La même remarque a été faite en 2015 pour Vitaros.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le paysage était différent.

M. Le D^r BINARD.- C'était un peu pareil. Il y avait déjà un comparateur. Edex, c'est très vieux. On n'arrive même pas à retrouver le premier.

M. le D^r VANIER.- L'étude de 2015, c'était en échec de sildénafil. Il me semble que c'est ce que j'ai entendu.

M. Le D^r BINARD.- 2015, c'était en échec ? Je ne crois pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela pouvait être en échec.

██████████, pour la HAS.- Cela pouvait être en échec. Ils étaient en échec à un des IPDE 5.

M. Le D^r BINARD.- Le critère d'inclusion était un échec d'un traitement de première ligne. Cela change un peu par rapport au dossier actuel.

██████████, pour la HAS.- Il y a une autre différence. Dans l'étude évoquée, c'était Vitaros *versus* placebo chez des patients avec des critères d'inclusion. Là, c'est Invicorp 1 et 2 *versus* placebo. Un étant non commercialisé, et deux étant celui que l'on doit évaluer. Invicorp 2, c'est-à-dire celui que l'on doit évaluer, représente dans la première étude 40 patients sur 147 pour la phase de sélection. Il y a une phase de titration, c'est la phase 1. Dans la phase 2, la phase comparative de six mois, nous avons sur 126 patients 36 qui ont reçu Invicorp. C'est la première étude.

Pour la deuxième étude, c'est pareil. Sur la population, sur 136 patients dans la population en ITT, 29 ont reçu Invicorp. 107 ont reçu le traitement qui n'est pas commercialisé.

Le laboratoire a évoqué une étude placebo chez les patients diabétiques. Nous avons regardé l'étude hier. Nous sommes revenus au rapport d'étude. Elle prévoyait 75 patients. 31 sont inclus et le laboratoire a retiré prématurément l'étude. Nous avons décidé de ne pas l'inclure. Nous n'en avons pas rapporté les résultats. Nous pourrions le faire si vous le souhaitez.

M. Le D^r BINARD.- En 2015, Vitaros avait des résultats meilleurs dans une population en échec de traitement de première intention.

██████████, pour la HAS.- La difficulté de Vitaros qui est en crème, c'est que l'efficacité était jugée faible.

M. Le D^r BINARD.- Quelles sont les données factuelles ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Deux études randomisées en double aveugle à différentes doses *versus* placebo pendant 12 semaines, chez les patients atteints de dysfonction érectile d'étiologie diverse incluant des dysfonctions érectiles secondaires à des maladies organiques ou en échec à un traitement de première par le sildénafil. Il y en avait quelques-uns en échec.

M. Le D^r BINARD.- Et la proportion de patients en échec dans l'étude Vitaros ? Je crois que ██████████ avait trouvé 17 % page 7 sur 14. L'étude inclut 147 patients en échec de traitement par le sildénafil, soit 17 %.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans la 005, l'étude inclut 178 patients, soit 21 % en échec de traitement sans sildénafil. Parce qu'il y a deux études. Pour la deuxième, je n'ai pas vérifié le

chiffre.

M. Le D^r BINARD.- Nous ne pouvons pas dire qu'ils avaient une population en échec plus forte que ce qui est présenté aujourd'hui.

M. le D^r BLONDON.- Je voulais dire quand même que pour se positionner sur Invicorp dans l'indication revendiquée, il faudrait quand même une étude d'efficacité correctement faite méthodologiquement, sinon nous avons du mal à nous positionner objectivement.

M. Le D^r BINARD.- La question, c'est si les deux premières études *versus* placebo sont recevables en termes d'efficacité pour l'évaluation. Deuxièmement, c'est l'équité par rapport à ce que nous avons jugé suivant l'antériorité du jugement. C'est la seule chose qui permet de trancher sur le dossier.

M. le D^r ROSENHEIM.- Une étude d'efficacité tout court. Celle-ci, c'est une étude de tolérance qui présentée, contrairement à ce qu'ils ont dit.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Du coup, vous avez trois études *versus* placebo et une étude avec comme étude principale de tolérance *versus* alprostadil. Pour les deux études comparatives *versus* placebo, hors celle du diabète, il y a deux phases dont une qui n'était pas le Invicorp évalué, parce que c'est une solution injectable de 25 µg d'aviptadil et 2 mg de phentolamine. Or, dans la phase 1 de ces deux études, la phentolamine était dosée à 1 mg.

M. LE PRÉSIDENT.- La composition n'était pas la même.

M. Le D^r BINARD.- J'ai besoin de m'éclaircir la tête, je suis un peu perdu dans ce dossier compliqué et dans un contexte compliqué. Dans l'étude VP004, *versus* placebo, il est noté dans le DP qu'il y a 69,1 % dans Invicorp *versus* 13,1 % en termes d'efficacité *versus* placebo. L'étude a eu 76 patients. J'imagine que la moitié a eu l'Invicorp tel qu'on le voit aujourd'hui. Oui ou non ?

[REDACTED], pour la HAS.- Non.

M. Le D^r BINARD.- Précision ?

[REDACTED], pour la HAS.- La difficulté, c'est qu'au départ, les études *versus* placebo, on ne comptait pas les prendre en compte puisque le laboratoire demandait une inscription en deuxième intention. Comme l'a souligné l'experte, les injections intracaverneuses, c'est plutôt prescrit en deuxième intention, indépendamment du libellé de l'AMM.

Pour nous, l'étude relevante pour que la Commission se prononce, c'était l'étude par rapport aux injections d'alprostadil intracaverneuses, voire rapport aux alternatives d'alprostadil non

injectables. Donc, on a détaillé cette étude, et comme cela a été rappelé, c'est une étude de tolérance dont l'objectif principal était la tolérance. Il y avait de multiples critères secondaires, dont l'efficacité sans marge de non-infériorité ou de borne d'équivalence. Il était difficile de conclure en termes d'efficacité pour cette étude.

Sur les études contre placebo, quand nous les considérons, nous devons envisager des patients en échec au traitement par voie orale. C'est la stratégie revendiquée par tous les experts.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Ce n'est pas imposé dans l'étude.

M. Le D^r BINARD.- Pas imposé dans l'AMM.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Absolument. C'est pourquoi nous avons pris le parti de considérer l'AMM en entier, avec traitements de première et deuxième intention.

Dans les études contre placebo, je lis les documents du laboratoire, pour la première étude de phase 3, comparative *versus* placebo, étude VP004, durant la phase 1, qui a duré 6 mois, les patients inclus dans l'analyse en ITT, 137 patients qui ont reçu Invicorp 1 non commercialisé et 40 Invicorp 2, produit évalué.

Si nous considérons l'analyse per protocole, 111 ont reçu Invicorp 1, et 22, et non plus 40, donc la moitié, ont reçu Invicorp. C'est pour la phase 1, de titration.

Puis, la phase 2, qui a duré six mois, pour la population en ITT, 90 patients ont reçu Invicorp 1, et 36, Invicorp 2, notre produit. Pour l'analyse per protocole, 28 ont reçu Invicorp, sur 36.

C'est pour Invicorp, globalement, pour les deux populations. Si bien que cela rend compliquée l'interprétation des résultats. Nous avons des analyses en sous-groupe. On n'en a rien dit, mais ce n'était pas prévu au protocole. Il n'y a pas d'ajustement du risque de faux positif sur les multiples analyses. Même chose pour l'autre étude.

M. Le D^r BINARD.- Du coup, il y a une faible proportion de patients qui ont eu le médicament que l'on évalue aujourd'hui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Très peu, 22.

[REDACTED].- Cela n'enlève rien à la démonstration de l'efficacité par rapport au placebo. C'est deux produits, Invicorp. C'est une association de deux médicaments.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons des données faibles, même contre placebo. On a un nombre très réduit de patients. Deuxièmement, nous avons des études *versus* placebo en 2019, ce n'est pas

très acceptable. Si nous poolons tout, indication et AMM, ce n'est pas très acceptable, et nous demandons le comparateur, quel qu'il soit. En deuxième intention, nous n'avons qu'une étude de tolérance qui concerne 30 % en deuxième intention.

Ce sont trois points importants à souligner en conclusion.

Vous voulez ajouter quelque chose ? Malgré les avantages du produit soulignés par le laboratoire en termes de qualité de vie et de mode de prescription.

Sans données, ce sont des données de praticien.

Nous pouvons passer au vote.

Le laboratoire demande un SMR modéré. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : 14 voix

Abstention : 1

Nous n'avons pas besoin de voter un ASMR.

Ils demandent un ISP. Il faut le voter, même si c'est décalé.

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Au regard des observations écrites transmises du laboratoire, on comprend que vous maintenez votre conclusion. Il semble utile que l'on puisse peut-être donner plus de lisibilité à cet avis, notamment au regard des discussions.

Détailler plus en avant les données de l'étude placebo rappelées, notamment, parce que le laboratoire considère qu'elles n'ont pas été prises en compte. Ce n'est pas complètement le cas. En fait, vous les avez évaluées, mais vous ne les avez pas retenues comme pertinentes pour évaluer de l'intérêt du médicament.

Dans les autres remarques, ils ont souligné le fait que l'étude de phase 3 comparative, *versus* alprostadil, c'est bien une phase 3. Il y avait une erreur dans le document, donc cela sera corrigé. Il y avait des remarques sur le dosage d'alprostadil à 60. C'est hors RCP. Il faut clairement modifier cela également.

M. Le D^r BINARD.- La conclusion du Président était très bonne. Ce qui m'a troublé, c'est de ne pas prendre en compte les deux études, parce qu'elles sont contre placebo. En fait, on ne prend pas en compte les études, parce que même *versus* placebo, elles ont des insuffisances intrinsèques qui

ne permettent pas de juger. À un moment, il y a une ambiguïté. On disait que comme c'est de la seconde intention, on ne regarde pas les résultats des études. Mais en plus de cela, il y a des insuffisances intrinsèques, qui font que ce n'est pas suffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons le proposer comme rédaction dans la partie résumé et discussion. Nous allons expliquer en quoi les études ne sont pas jugées acceptables.

Dans la partie place dans la stratégie thérapeutique, nous allons l'expliquer aussi plus en amont au regard des discussions et de la demande du laboratoire.

Vous avez reçu les observations du laboratoire avec un tableau.

Nous le reprenons à la rentrée. C'est un avis plus argumenté, avec une décision qui est identique, notamment pour préciser les limites méthodologiques de ces études *versus* placebo. Vous l'adopterez au regard des observations du laboratoire et de cette nouvelle rédaction.

C'est donc le 4 septembre, et pas le 5.

M. LE PRÉSIDENT.- En densifiant la conclusion et en permutant certaines données. Merci à tous.