



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 mai 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. INVICORP – Inscription

(M. Lengliné quitte la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED]

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons INVICORP 25 µg/2 mg en solution injectable, dans le traitement symptomatique de la dysfonction érectile de l'homme adulte ayant une origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte.

Le laboratoire revendique un SMR modéré et une ASMR mineure (niveau IV). Il n'a pas de revendication en termes de santé publique, et il positionne le produit en deuxième intention.

C'est la première association de deux médicaments à dose fixe dans cette indication. Les produits sont la phentolamine, antagoniste alpha-adrénergique à courte durée d'action, donc un vasodilatateur, et l'aviptadil qui, selon le RCP, jouerait un rôle dans le contrôle de l'activité nerveuse locale des muscles lisses du canal urogénital masculin.

INVICORP s'administre par injection en intracaverneuse directe réalisée par le patient une fois la technique d'auto-injection acquise.

Une particularité, par rapport au champ de l'indication AMM, la demande d'inscription concerne un périmètre d'indication plus restreint, en pratique : les hommes adultes ayant des troubles de l'érection dus à une atteinte organique définie et grave dans les situations suivantes. Ces situations sont décrites dans les avis quand l'on a déjà rendu pour ces classes de médicaments : neuropathie diabétique, para ou tétraplégie, sclérose en plaques, séquelles de priapisme, par exemple.

Concernant le besoin thérapeutique, pour rappel, lorsqu'un traitement pharmacologique est envisagé, nous disposons de plusieurs options. Concernant les médicaments en première intention, en général, les médicaments administrés par voie orale sont privilégiés : les médicaments de la classe des inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5, dont le VIAGRA. Quand les patients ne supportent pas ou en cas d'efficacité insuffisante de ces médicaments administrés par voie orale, en deuxième intention, on peut faire appel à aux médicaments à l'alprostadil. Celui-ci peut être administré localement en crème, également localement en bâton pour usage urétral ou par voie intracaverneuse. Quand ce médicament s'administre par voie intracaverneuse, c'est clairement un médicament de deuxième intention. Nous pouvons aussi discuter des alternatives non médicamenteuses qui ont recours à des dispositifs médicaux ou éventuellement à la chirurgie pour pose d'une prothèse ou d'implant pénien.

Il y a des comparateurs cliniquement pertinents en première et en deuxième intention. Le besoin médical est déjà couvert, même si nous pouvons améliorer l'offre.

Concernant les données présentées par le laboratoire, nous disposons principalement d'études contre placebo, deux études contre placebo décrites très brièvement dans le RCP. Compte tenu du positionnement que le laboratoire sollicite pour ce médicament (traitement deuxième intention) et sachant que cette place dans la stratégie thérapeutique est celle reconnue par les sociétés savantes et par les experts, le comparateur naturel est l'alprostadil par voie intracaverneuse, voire d'autres voies d'administration.

À l'appui de sa demande, le laboratoire propose principalement les résultats d'une seule étude clinique de phase III ouverte croisée comparative versus alprostadil en injection intracaverneuse (étude VP007). Les patients inclus ne devaient pas avoir une dysfonction érectile d'origine psychogène. Ils n'étaient pas nécessairement en échec d'un traitement par voie orale. Cette étude comportait deux phases successives : une première phase de recherche de dose où les patients (187) ont débuté avec la dose la plus faible possible du traitement à l'étude, puis la dose augmentée jusqu'à l'obtention d'une érection de niveau 3 selon une échelle décrite dans le document.

Seuls les patients qui obtenaient une érection de grade 3 (les réponders) étaient éligibles pour participer à la deuxième phase, comparative, soit 107 patients. Ces patients pouvaient être randomisés soit dans le groupe de l'association telle qu'elle est présentée aujourd'hui, INVICORP, soit avec une association à un autre dosage qui n'a pas l'AMM, soit ils pouvaient recevoir l'alprostadil. Pour compliquer un peu plus les choses, l'association pouvait être administrée soit par le patient, tel que la spécialité INVICORP s'utilise, soit à l'aide d'un dispositif d'auto-administration (seringue préremplie qui facilitait le processus d'administration).

Concernant les résultats d'efficacité, sachant qu'il s'agissait de critères secondaires, puisque l'objectif principal de l'étude était une étude de tolérance et non pas d'efficacité. Il n'y a pas de calcul du nombre de sujets par exemple. Sur les données d'efficacité, à l'issue de la phase I (phase de « titration »), il y a eu moins de patients ayant une érection de grade 3 dans le groupe recevant l'association (73 %) que dans le groupe contrôle alprostadil (83 %). Par contre, à l'issue de la phase II, la proportion de patients ayant une érection de grade 3 a été 83 % dans le groupe alprostadil, 84 % dans le groupe association ampoule (INVICORP) et 85 % dans le groupe association avec un mode d'administration seringue préremplie.

Davantage de patients ont rapporté préférer utiliser les injections intracaverneuses de l'association aviptadil-phentolamine que celle d'alprostadil. Ces patients ont témoigné dans l'étude de leur préférence essentiellement pour le système d'administration par auto-injection qui n'est pas commercialisé par le laboratoire.

Concernant le profil de tolérance, objectif principal de l'étude, après la phase d'adaptation posologique, il y a eu davantage d'effets indésirables jugés d'intensité modérée à sévère dans le groupe alprostadil que dans le groupe INVICORP. En particulier en ce qui concerne les douleurs après douleur après injection qui pouvaient entraîner à des arrêts de traitement, elles ont été observées dans 28 % des injections de l'alprostadil contre 30 % de celles d'INVICORP. Par contre, concernant les rougeurs de la face, elles ont été, inversement, plus fréquemment

rapportées dans le groupe INVICORP (16 %) que dans le groupe alprostadil (3 %). La fréquence d'apparition des ecchymoses a été similaire entre les deux groupes (moins de 5 % des injections), tout comme celle des saignements au point d'injection (1 % des injections environ). Enfin, en ce qui concerne les risques les plus graves, à savoir fibrose pénienne ou priapisme, il n'y a pas d'éléments pour considérer qu'il y a une différence entre les groupes.

Pour la mise en perspective de ces données, nous pouvons remarquer que les données d'efficacité proviennent principalement d'une étude de phase III, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et secondairement l'efficacité. Les résultats de cette étude ne démontrent pas formellement la non-infériorité ou l'équivalence d'INVICORP en comparaison des injections intracaverneuses d'alprostadil, en absence de plan statique prédéfini notamment. Donc les résultats sont mal établis.

De plus, nous pouvons noter que tous les patients dans le groupe association n'ont pas été traités par INVICORP, que la dose maximale utilisée pour l'alprostadil était limitée à 20 µg (le RCP prévoit que cette dose peut être augmentée à 60 µg), que seulement 130 patients ont terminé la phase I et seulement 107 ont débuté la phase II. Il y a, en quelque sorte, une sélection des répondeurs.

On ne dispose pas de données cliniques ayant comparé INVICORP à l'alprostadil quand il est appliqué en crème ou en bâton pour usage urétral. Certes, l'alprostadil selon ses voies d'administration est un peu moins efficace que les traitements administrés par voie orale ou que les injections, mais il n'y a pas le problème de l'apprentissage et des inconvénients qui accompagnent ces modalités d'administration. On ne dispose pas non plus de données cliniques en comparaison à un traitement par voie orale. Les patients inclus dans l'étude comparative versus alprostadil ne devaient pas nécessairement pour être inclus être en échec au traitement par voie orale.

Concernant le profil de tolérance des deux médicaments en injection intracaverneuse, il est difficile de privilégier clairement l'un des deux traitements, si nous nous polarisons sur les risques les plus sérieux (fibrose pénienne et priapisme).

Concernant la commodité d'emploi et les préférences des patients, les données disponibles suggèrent une préférence pour l'association INVICORP par rapport aux injections de l'alprostadil, sachant que dans l'étude, les patients donnaient vraiment leur préférence pour le système à l'auto-administration.

Pour évaluer le dossier, nous avons fait appel au Docteur Sichel qui acceptait de nous rendre un rapport écrit. Je propose d'en lire les meilleurs passages.

Il rappelle la composition d'INVICORP, pour souligner que les deux principes actifs ne sont pas récents. La phentolamine date des années 50. C'est un vasodilatateur périphérique très puissant. Il rappelle ses utilisations en dehors de cette situation. Quant à l'autre molécule, l'aviptadil, son utilisation thérapeutique remonte aux années 2000. Il note qu'il ne semble pas y avoir de données de résultats satisfaisants en monothérapie.

Pour les études présentées dans le dossier, Claude Sichel indique que les essais n'apportent pas une grande preuve d'efficacité de l'association commercialisée sous le nom d'INVICORP.

L'essai VP007 sélectionne dans un premier temps les sujets répondeurs, et dans un deuxième temps, compare les effets versus produit de référence alprostadil sans établir la non-infériorité.

Dans les essais VP004 et VP005 versus injections placebo, après recherche de dose efficace, la supériorité de l'association est mise en évidence, mais ce résultat était prévisible puisque la performance du placebo dans cette pathologie dysérectile est située entre 10 et 20 %.

On ne peut que regretter l'absence d'essai versus IPDE5 per os qui aurait pu apporter des éléments de comparaison plus probants.

Il conclut de la sorte : « En dehors, semble-t-il, d'une meilleure tolérance locale des injections chez certains patients, l'association aviptadil-phentolamine ne paraît pas apporter une amélioration de la prise en charge des troubles de la fonction érectile chez des sujets entrant dans le cadre de l'AMM (pathologies organiques). Le SMR d'INVICORP est au mieux (très) faible et l'ASMR dans ce cas est de V. Mais un SMR insuffisant est tout à fait également envisageable en l'absence de démonstration probante d'efficacité versus produits de référence. Il n'y a bien entendu aucun ISP. »

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous sommes en présence d'un produit qui pose quand même des problèmes quand nous voulons évaluer son intérêt, tant pour ce qui concerne le niveau de preuve avec un comparateur à dose incorrecte ou l'absence de comparaison d'un inhibiteur de la phosphodiesterase que de quantité d'effet qui paraît minime et même absente.

Je me trompe en disant cela ?

██████████, pour la HAS. Non.

M. LE PRÉSIDENT.- La quantité d'effet n'était pas...

██████████, pour la HAS.- On ne peut pas clairement conclure à l'équivalence ou à la non-infériorité du produit par rapport alprostadil. La proportion de patients obtenant une érection de grade 3 est du même ordre de grandeur que celle obtenue sous alprostadil, mais formellement, l'étude n'est pas conçue pour démontrer la non-infériorité ou l'équivalence. Si on est pessimiste, on ne peut pas exclure qu'il y ait une perte d'efficacité, qui doit être faible si elle existe.

Concernant la tolérance, le bénéfice semble très limité. Je me suis plutôt orienté sur les risques sérieux (priapisme, fibrose pénienne). Je ne vois pas d'avantage. Il reste les patients en échec à tous ces traitements, qui ne les supportent pas. Le produit pourrait être une option. Mais il n'y a pas d'étude dans cette population. La commodité d'emploi est un élément qui n'est pas à négliger dans la situation. La spécialité qui pourrait apporter un plus sur ce plan n'est pas celle qui est commercialisée. C'est regrettable.

M. LE PRÉSIDENT.- Quelqu'un veut-il intervenir ?

(Réponse négative)

La situation paraît simple, compte tenu de la synthèse. Nous pouvons passer au vote.

Le SMR demandé est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 0 voix

SMR modéré : 1 voix

SMR faible : 0 voix

SMR insuffisant : 17 voix

Mme GATTULLI pour la HAS.- nous avons omis de préciser que M. Lengliné était sorti pour l'examen de ce produit et pour le vote.

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

