

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

INVICORP (aviptadil + phentolamine), médicament utilisé dans les troubles de l'érection

 **Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans le traitement symptomatique des troubles de l'érection chez l'adulte**

L'essentiel

- INVICORP a l'AMM dans le traitement symptomatique de la dysfonction érectile de l'homme adulte ayant une origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte.
- INVICORP n'a pas de place établie dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles, sur la base des données cliniques disponibles :
 - . données d'efficacité en comparaison au placebo de faible niveau de preuve, le placebo n'étant pas cliniquement pertinent, y compris dans la sous-population des patients en échec du sildénafil pour lesquels d'autres alternatives sont disponibles ;
 - . intérêt limité des données d'une étude ayant comparé INVICORP à des injections intracaverneuses d'alprostadil de par son caractère ouvert et la nature exploratoire des critères secondaires d'efficacité, le critère de jugement principal étant un critère de tolérance ;
 - . absence de donnée de comparaison versus inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, traitement de 1^{ère} intention de la dysfonction érectile et versus alprostadil en crème ou en bâton pour usage urétral, traitement de 2^e intention ;
 - . absence de donnée en cas de dysfonction érectile d'origine non organique ;
- risques rares mais graves de fibrose pénienne ou de priapisme.

Stratégie thérapeutique

- Lors de la prise en charge de patients se plaignant de dysfonction érectile, il convient de ne pas médicaliser inutilement ou de façon excessive le problème et surtout ne pas recourir, sans raison fondée, à des moyens pharmacologiques. Ceux-ci sont, en particulier, déconseillés lorsque des facteurs psychologiques et relationnels jouent un rôle prépondérant dans la genèse et le maintien des troubles de l'érection.
- Le traitement pharmacologique fait appel en 1^{ère} intention aux médicaments, administrés par voie orale, de la classe des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5). L'alprostadil (en crème, par voie intracaverneuse ou en bâton pour usage urétral) est un médicament de 2^e intention. Les alternatives non médicamenteuses comprennent des dispositifs médicaux (dispositif VACUUM) et la chirurgie pour pose d'une prothèse ou d'implant pénien notamment.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
Faute de données cliniques appropriées, INVICORP n'a pas de place établie au regard des alternatives disponibles dans la prise en charge des troubles de l'érection de l'homme adulte ayant une origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte.

Données cliniques

■ Résultats des études versus placebo :

- dans l'étude VP004, 183 patients ont reçu 25 µg aviptadil + 1 mg phentolamine (pas d'AMM en France) et 57 patients ont reçu INVICORP. Les résultats ne portent que sur 76 patients : 69,1% (397 succès pour 574 injections) dans le groupe INVICORP versus 13,7% (16 succès pour 116 injections) dans le groupe placebo, $p < 0,001$.
- dans l'étude VP005, 129 patients ont reçu 25 µg aviptadil + 1 mg phentolamine (pas d'AMM en France) et 42 patients ont reçu INVICORP. Les résultats ne portent que sur 29 patients : 69% (180 succès pour 259 injections) dans le groupe INVICORP versus 15% (8 succès pour 52 injections), $p < 0,001$.

Ces études ont étudié 2 dosages de phentolamine, hors seul le dosage à 2 mg concerne INVICORP, ce qui complexifie l'interprétation des résultats dans le sous-groupe de patients ayant reçu la dose validée par AMM.

■ Résultats d'une étude de tolérance versus alprostadil par voie intracaverneuse :

Cette étude a comporté deux phases successives : une phase de recherche de la dose (phase 1) où les patients ($n = 187$) ont débuté avec la dose la plus faible du traitement à l'étude et une phase d'augmentation de dose jusqu'à l'obtention d'une érection de niveau 3 (érection adaptée aux rapports sexuels). Le patient a ensuite utilisé l'autre traitement à l'étude et a adapté la dose à la réponse. L'ordre de traitement des études a été attribué par randomisation. Les patients ayant eu une érection de grade 3 avec les deux traitements en phase 1 étaient éligibles pour participer à la deuxième phase dite de traitement : 107 patients sur les 187 inclus (83 %) ont alors reçu quatre doses de chaque traitement aux doses efficaces identifiées en phase 1, selon un l'ordre d'utilisation déterminé par randomisation. Quatre doses d'aviptadil + phentolamine formulées dans des auto-injecteurs ont ensuite été administrées à des patients à la fin des deux autres traitements. Concernant la survenue d'événements indésirables (critère de jugement principal), 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. Les douleurs après injections, pouvant entraîner des arrêts de traitement, ont été observées lors de 28% des injections d'alprostadil contre 3% de celles d'INVICORP. Les rougeurs de la face ont été plus fréquemment rapportées dans le groupe INVICORP (16% des injections) que dans le groupe alprostadil (3% des injections). La fréquence d'apparition d'ecchymoses a été similaire entre les deux groupes ($< 5\%$ des injections), tout comme celle des saignements au point d'injection (1% des injections environ). A l'occasion de cette étude il n'a été observé ni fibrose pénienne ni priapisme dans les différents groupes de patients.

Les données exploratoires d'efficacité issues de l'analyse de plusieurs critères secondaires suggèrent que :

- il y a eu moins de patients à l'issue de la phase qui ont eu une érection de grade 3 dans le groupe association aviptadil/phentolamine (73%) que dans le groupe contrôle (alprostadil) (83%).
- à l'issue de la phase 2, la proportion de patients ayant eu une érection de grade 3 a été de 83% dans le groupe alprostadil, 84% dans le groupe association (ampoule) et 85% dans le groupe association (seringue préremplie).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par INVICORP est insuffisant pour justifier son remboursement dans le traitement symptomatique des troubles de l'érection chez l'adulte.
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 4 septembre 2019 (CT-17544) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »