

AVIS DE LA COMMISSION

07 mai 2003

LEVITRA 5 mg, comprimé pelliculé
(B/4, B/8, B/12)

LEVITRA 10 mg, comprimé pelliculé
(B/4, B/8, B/12)

LEVITRA 20 mg, comprimé pelliculé
(B/4, B/8, B/12)

Laboratoires BAYER PHARMA

vardénafil

Liste I

Date de l'AMM : 06 mars 2003

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. **Principe actif** : vardénafil

1.2. Indication

Traitement de la dysfonction érectile, ce qui correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante. Une stimulation sexuelle est requise pour que LEVITRA soit efficace. LEVITRA n'est pas indiqué chez la femme.

1.3. Posologie

Voie orale

Homme adulte

La dose recommandée est de 10 mg à prendre selon les besoins, environ 25 à 60 minutes avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 20 mg ou réduite à 5 mg. Il est recommandé d'utiliser le médicament au maximum une fois par jour. LEVITRA peut être pris avec ou sans nourriture. Le délai d'action peut être retardé en cas de prise au cours d'un repas riche en graisse

Homme âgé

Puisque la clairance du vardénafil est diminuée chez les patients âgés, une première dose de 5 mg doit être utilisée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose pourra être augmentée à 10 mg et 20 mg.
(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002-1 :

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
04 : Médicaments urologiques
B : Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus
E : Médicaments utilisés dans le dysfonctionnement de l'érection
09 : Vardénafil

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les deux autres inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 indiqués dans la dysfonction érectile sont le sildenafil (VIAGRA) et le tadalafil (CIALIS). Ces spécialités ne sont pas inscrites sur la liste des médicaments remboursables.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des médicaments utilisés dans la dysfonction érectile : les injections intracaverneuses et l'apomorphine.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une étude randomisée, en double aveugle, 5 bras, dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de vardénafil (5, 10 et 20 mg) à celle du placebo et secondairement à celle du sildénafil (VIAGRA 50 mg).

- durée de l'étude : 12 semaines
- critères d'inclusion : hommes de plus de 18 ans, souffrant de dysfonction érectile depuis plus de 6 mois, ayant une relation hétérosexuelle stable depuis plus de 6 mois.
- critères principaux de jugement :
 1. les scores des réponses aux questions 1 à 5 et 15 de l'indice international de la fonction érectile (IIEF) à la 12^e semaine
 2. le succès de pénétration
 3. le maintien de l'érection
- critère secondaire de jugement : la question d'évaluation globale (QEG) : « Le traitement que vous avez pris au cours des 4 dernières semaines a-t-il amélioré vos érections ? »

	Placebo	Vardénafil 5 mg	Vardénafil 10 mg	Vardénafil 20 mg	Sildénafil 50 mg
N (ITT)	160	156	157	163	162
Score IIEF	13,23	19,76	20,91	21,49	21,27
Succès pénétration (%)	45,35	71,75	76,43	79,48	78,74
Maintien érection (%)	24,95	54,88	61,58	63,92	64,93
QEG (%)	18,5	70,4	72,6	73,2	68,8
Effets indésirables (%)	38	38	47	62	50
dont céphalée (%)	6	12	7	23	13

Résultats :

- Le vardénafil et le sildénafil ont démontré une efficacité supérieure par rapport au placebo.
- Entre les 3 dosages de vardénafil, les différences d'efficacité sont mineures et ne sont pas statistiquement significatives, suggérant une relation dose-effet non linéaire pour vardénafil.
- Le score IIEF obtenu avec le vardénafil n'est pas différent de celui observé avec le sildénafil 50 mg.
- Les effets indésirables du vardénafil sont, dans cette étude, de même nature et fréquence que celles du sildénafil 50 mg.

Trois autres études évaluent l'efficacité et la tolérance de LEVITRA par rapport au placebo, chez le diabétique, chez les patients ayant subi une prostatectomie totale et dans la population générale.

Dans ces études, le vardénafil est plus efficace que le placebo. Chez le diabétique et dans la population générale, les études suggèrent une relation dose/effet positive pour vardénafil (l'efficacité s'accroît lorsque la dose augmente).

Chez le diabétique, le vardénafil continue d'être efficace à la 24^e semaine de traitement.

Les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés dans les groupes vardénafil par rapport aux groupes placebo sont la céphalée, la vasodilatation, la dyspepsie et les rhinites.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu :

La sexualité, y compris l'érection, est un processus bio-psycho-social complexe. L'épidémiologie et les étiologies des troubles de la sexualité sont mal connues. On peut proposer un classement en 3 groupes des patients souffrant de dysfonction érectile :

- un groupe de patients (considéré comme minoritaire) pour lesquels les troubles de l'érection sont très probablement liés de manière causale à une atteinte organique définie et grave.
Paraplégie et tétraplégie quelle qu'en soit la cause
Suites de traumatisme grave du bassin compliqué de troubles urinaires
 - Séquelles de la chirurgie (anévrisme de l'aorte, cancer de la prostate, de la vessie et du rectum) ou de la radiothérapie abdominopelvienne
 - séquelles de priapisme.
- un groupe chez lesquels les liens de causalité entre l'atteinte organique et les troubles de l'érection ne peuvent être établis avec certitude et chez lesquels des facteurs psychologiques et relationnels peuvent intervenir de façon marquée.
 - Sclérose en plaques
 - Neuropathies toxiques (dont éthylique)
 - Cardiopathies ischémiques
 - Hypertension artérielle traitée
 - Diabète
- un groupe de patients chez lesquels aucune organicité ne peut être décelée et chez lesquels les facteurs psychologiques et relationnels sont prépondérants dans la genèse et le maintien des troubles de l'érection.
- enfin, il faut tenir compte des personnes qui souhaitent améliorer leurs performances.

Il n'existe pas de critères validés (et à fortiori de seuil) pour affirmer que le trouble décrit par le patient est pathologique. Il en est de même en ce qui concerne le niveau de gravité.

Cependant un déficit net, voire une impossibilité d'érection peut altérer de façon marquée la qualité de vie.

Chez le diabétique il faut faire la preuve de l'existence clinique d'une neuropathie. Les patients diabétiques les plus susceptibles de présenter une neuropathie sont les suivants :

- diabète de type I : diabète évoluant depuis 20 ans ou plus

- diabète de type II : chez les patients âgés de plus de 50 ans, atteints d'un diabète évoluant depuis plus de 5 ans et présence d'un risque vasculaire.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est élevé
Cette spécialité est un traitement symptomatique
Il existe des alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses

Pour les patients souffrant des pathologies retenues par la Commission de la Transparence (cf. paragraphe 4.5.), le niveau de service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au sildénafil, comparateur utilisé dans l'étude et non inscrit actuellement sur la liste des médicaments remboursables.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Lors de la prise en charge de sujets se plaignant de dysfonction érectile, il faut être vigilant à 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 (troubles érectiles « symptôme » d'un problème psychologique ou psychiatrique.

Dans le groupe de patients pour lesquels les troubles de l'érection sont très probablement liés de manière causale à une atteinte organique définie et grave, et par le fait de sa commodité d'emploi, LEVITRA est un traitement de première intention.

4.4. Population cible

Neuropathies du diabétique

- environ 3% de la population française souffre de diabète.
- le sexe ratio hommes/femmes est compris entre 1,07 et 1,13
- parmi les hommes diabétiques, entre 10% et 12% souffrent de neuropathies symptomatiques

Soit un nombre de diabétiques pouvant souffrir de dysfonction érectile compris entre 95 000 et 120 000

Sclérose en plaques

- le nombre de personnes souffrant de sclérose en plaques est d'environ 50 000
- un tiers sont des hommes
- parmi eux, 70% à 80% souffrent de dysfonction érectile

Soit une population cible comprise entre 11 000 et 13 000 individus

Paraplégies et tétraplégies

- une incidence des paraplégies et tétraplégies, de l'ordre de 4,7 / 100 000 habitants, avec une l'espérance de vie moyenne d'environ 25 ans
 - 60% des para/tétraplégiques sont des hommes
 - la quasi-totalité des para/tétraplégiques souffrent de dysfonction érectile
- Soit une population cible d'environ 42 000 personnes.

Cancer de la prostate

- une incidence des prostatectomies radicales d'environ 5 000 par an, avec un taux de dysfonction érectile après prostatectomie radicale compris entre 50 et 60%
- une incidence des radiothérapies pour cancer de la prostate de 3.000 interventions par an et un taux de dysfonction érectile après radiothérapie compris entre 20 et 30%.

Sur ces bases, le nombre de patients souffrant de dysfonction érectile consécutive à un cancer de la prostate serait de l'ordre de 3 100 à 3 900 cas par an.

Cancer colo-rectal

- une incidence des cancers colo-rectaux de 61,05 / 100 000 hommes (EUCAN 1996) dont 40% de cancer du rectum soit 7 000 nouveaux cancers du rectum chaque année chez l'homme
- 70 à 80% des cancers du rectum nécessitent une chirurgie (ANDEM 1994) et
- 6% à 38% des patients opérés souffrent de dysfonction érectile.

Sur ces bases, le nombre de patients souffrant de dysfonction érectile consécutive à une exérèse colo-rectale serait de l'ordre de 300 à 2 100 par an.

Cancer de la vessie

- une incidence des cancers de la vessie de 39,11 / 100 000 hommes (EUCAN 1996) soit 11 300 nouveaux cancers de la vessie chaque année chez l'homme
- 60 à 80% des cancers de la vessie nécessitent une chirurgie et 50% à 60% des patients opérés souffrent de dysfonction érectile.

Sur ces bases, le nombre de cas de dysfonction érectile consécutive à une cystectomie serait de l'ordre de 3 400 à 5 400 par an.

Autres

Compte tenu des données disponibles, il est par ailleurs difficile d'estimer la population visée par les autres indications ouvrant droit au remboursement : traumatismes du bassin compliqué de troubles urinaires, séquelles chirurgicales d'anévrisme de l'aorte et séquelles radiothérapeutiques. Cependant, le nombre de cas relevant de ces dernières indications devrait être limité au regard de la taille des populations estimées ci-dessus.

Le calcul présenté suppose que tous les patients atteints de dysfonction érectile souhaitent une prise en charge médicamenteuse de leur dysfonction.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux en cas de dysfonction érectile marquée (absence d'érection ou érection ne permettant pas un rapport sexuel) chez les patients souffrant de :

- paraplégie et tétraplégie quelle qu'en soit l'origine
- traumatisme du bassin compliqué de troubles urinaires
- séquelles de la chirurgie (anévrisme de l'aorte ; prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colo-rectale) ou de la radiothérapie abdominopelvienne.
- séquelles du priapisme
- neuropathie diabétique avérée
- sclérose en plaques

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 35%