

AVIS DE LA COMMISSION

9 mai 2001

13 juin 2001

**CAVERJECT 10µg/ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral,
lyophilisat en flacon et solution en seringue pré-remplie avec 2 aiguilles Boîte
de 1**

**CAVERJECT 20µg/ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral,
lyophilisat en flacon et solution en seringue pré-remplie avec 2 aiguilles Boîte
de 1**

Alprostadil

Liste I

Agrée collectivités

Laboratoires PHARMACIA UPJOHN

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif : Alprostadil

Indication thérapeutique : Induction pharmacologique de l'érection

Posologie :

Voie intra-caverneuse stricte, chez l'homme adulte.

La posologie est strictement individuelle et doit être déterminée au préalable par un test.

La dose initiale est comprise entre 5 µg et 20µg ; la dose doit être ajustée pour permettre au patient d'être en érection complète 5 à 10 minutes après l'injection.

L'érection ne doit pas durer plus d'une heure.

Si le malade ne présente pas d'érection suffisante à la dose initiale, celle-ci peut-être majorée par paliers de 5 µg jusqu'à 20 µg d'alprostadil.

Ne pas administrer plus d'une injection par jour, le rythme maximal des injections étant de deux par semaine avec un intervalle d'au moins 24 heures entre les injections.

La dose maximale individuelle par injection est de 20 µg.

La première injection doit obligatoirement être effectuée en milieu médical. Les auto-injections dans le corps caverneux ne seront effectuées par le patient qu'au terme d'un apprentissage de la technique d'injection.

Une fois que le médecin aura expliqué le mode d'injection à son patient et aura déterminé la dose efficace, les auto-administrations pourront être faites par le patient à son domicile.

Le malade ne doit injecter que la dose optimale individuelle déterminée pour lui. Il convient d'interdire au patient d'augmenter sa dose individuelle de son propre chef.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
O4 : Médicaments urologiques
B : Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus
E : Médicaments utilisés dans le dysfonctionnement de l'érection
O1 : Alprostadil

Classement dans la nomenclature ACP

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
GU : urologie/néphrologie
C4 : Impuissance
P2 : vasodilatateurs (administrables par voie intracaverneuse)
P2-2 : Autres vasodilatateurs

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique et le cas échéant à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

EDEX, injection intra-caverneuse

ICAVEX, injection intra-caverneuse (non remboursable)

Médicaments à même visée thérapeutique :

YOHIMBINE HOUDE, comprimé (Réévaluation : SMR insuffisant)

VIAGRA, comprimé

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques

Une étude de puissance extrêmement limitée a comparé l'alprostadil au moxislyte sur 156 patients.

Seuls 20 sujets traités par alprostadil et 21 traités par moxislyte présentaient une dysfonction érectile d'origine organique.

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 traumatique ou médicale
 - Suite de traumatisme grave du bassin compliqués de troubles urinaires
 - Séquelles chirurgicales (anévrisme de l'aorte, cancers de la prostate, de la vessie et du rectum) ; séquelles radiothérapiques et 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.

La demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables porte sur le premier groupe plus sclérose en plaques et diabète (motif fréquent de consultation et de demande) qui sont habituellement placés dans le deuxième groupe. Chez le diabétique **il faut faire la preuve de l'existence d'une neuropathie** (réflexe bulbo-caverneux, vitesse de conduction du nerf dorsal de la verge ; pléthysmographie nocturne) avant d'envisager une prise en charge pharmacologique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CAVERJECT inducteur pharmacologique de l'érection est élevé (efficacité supérieure à 70% ; effets indésirables connus et gérables ; 15 ans de recul).

CAVERJECT, inducteur pharmacologique de l'érection est un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives :

- en injection intracaverneuse : EDEX et ICAVEX
- per os : YOHIMBINE (SMR insuffisant) et VIAGRA
- pompe à vide
- prothèse pénienne

Il faut noter un taux de refus de l'ordre de 30% et des abandons fréquents du traitement : environ 50% à un an (Avis d'expert).

Pour les patients faisant l'objet de la demande, le niveau de service médical rendu est modéré.

Amélioration du service médical rendu

Ne disposant que de données très limitées, la Commission ne peut situer CAVERJECT versus les autres spécialités de sa classe.

Stratégie thérapeutique recommandée (cf Recommandations de la Commission deTransparence)

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 CAVERJECT est un traitement de première intention.

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).

Population cible :

La population cible pour les indications ouvrant droit au remboursement est la suivante :

Neuropathies du diabétique

La prévalence du diabète serait de l'ordre de 2,8% selon les nouvelles données de l'enquête de la CNAMTS (1999) soit 887 000 à 937 000 hommes sur la base d'un sex-ratio homme/femme compris entre 1,07 (CNAMTS 1999) et 1,13 (CNAMTS 2000).

Parmi ces patients on estime au minimum entre 88 700 et 112 400 cas de neuropathie (la fréquence des neuropathies symptomatiques chez les diabétiques étant comprise entre 10 et 12%).

Sclérose en plaques

La population cible pour cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- une prévalence de la sclérose en plaques de 50 000 à 60 000 cas en France, dont un tiers chez les hommes
- un taux de dysfonction érectile chez les hommes atteint de sclérose en plaques compris entre 70 et 80%.

Sur ces bases, le nombre de patients souffrant de dysfonction érectile consécutive à une sclérose en plaques serait compris entre 10 500 et 14 400.

Paraplégies et tétraplégies

La population cible pour cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- une incidence des paraplégies et tétraplégies quelle qu'en soit l'origine, de l'ordre de 4,7 / 100 000 (CNAMTS 2000)
- 60% des para/tétraplégiques sont des hommes et l'espérance de vie moyenne dans cette population est d'environ 25 ans (CNAMTS 2000)
- la quasi-totalité des para/tétraplégiques souffrent de dysfonction érectile

Sur ces bases, le nombre de patients souffrant de dysfonction érectile consécutive à une para/tétraplégie serait d'environ 42 000.

Cancer de la prostate

La population cible pour cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 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** dont 2 500 à 3 000 consécutifs à une prostatectomie radicale et 600 à 900 suite à une radiothérapie.

Cancer colo-rectal

La population cible pour cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- une incidence des cancers colo-rectaux de 61,05 / 100 000 hommes (EUCAN 1996) dont 40% de cancer du rectum soit 7 000 nouveaux cancer 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

La population cible pour cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- une incidence des cancers de la vessie de 39,11 / 100 000 hommes (EUCAN 1996) soit 11 300 nouveaux cancer 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 radiothérapiques. 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.

Recommandations de la Commission de la Transparence

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

- paraplégie traumatique et tétraplégie quelle qu'en soit l'origine
- traumatisme du bassin compliqué de troubles urinaires
- séquelles chirurgicales (anévrisme de l'aorte ; prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colo-rectale)
- séquelles de radiothérapie abdominopelvienne
- séquelles de priapisme
- neuropathies diabétiques avérées
- sclérose en plaques

Si le statut de médicament d'exception est envisagé pour la spécialité, une fiche d'information thérapeutique précisant les critères permettant d'identifier les patients relevant des indications retenues et les modalités de prescription et de suivi sera établie, comme pour les spécialités analogues.

Taux de remboursement : 35%

