

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

alprostadil

1.2. Originalité

Cartouche en verre à double compartiment contenant le lyophilisat et un solvant de reconstitution.

Le principe actif, l'alprostadil est inclus dans un complexe contenant l'excipient alfadex

1.3. Indications

CAVERJECTDUAL est indiqué chez l'homme adulte dans le traitement symptomatique de l'insuffisance érectile d'origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte.

CAVERJECTDUAL peut être utilisé en complément d'autres tests pour établir le diagnostic de l'insuffisance érectile.

1.4. Posologie

La dose de CAVERJECTDUAL sera déterminée individuellement pour chaque patient par un ajustement progressif effectué sous contrôle d'un médecin. La dose efficace la plus faible, capable de déclencher une érection suffisante pour avoir un rapport sexuel, sera utilisée. La dose administrée ne devra pas produire une érection de durée supérieure à une heure. Si la durée est plus longue, la dose devra être réduite. Chez la majorité des patients, une réponse satisfaisante est obtenue avec des doses comprises entre 5 et 20 microgrammes.

(Cf. RCP)

1.5. Propriétés pharmacocinétique

La substance active de CAVERJECTDUAL est l'alprostadil dans un complexe contenant de l'alfadex.

Lors de la reconstitution, le complexe est immédiatement dissocié en alprostadil et en alfadex. Par conséquent, la pharmacocinétique de l'alprostadil reste inchangée dans CAVERJECTDUAL par rapport à CAVERJECT lyophilisat et solution pour usage parentéral.

(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004 :

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
01	:	Alprostadil

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

CAVERJECT, lyophilisat en flacon et solution en seringue pré-remplie

EDEX, poudre et solvant en cartouche bi-compartiment

ICAVEX (non remboursable)

Evaluation concurrentielle :

- Le premier en nombre de journées de traitement
EDEX
- Le plus économique en coût de traitement
CAVERJECT et EDEX (même coût de l'injection)
- Le dernier inscrit
CAVERJECT (J.O. du 07 juillet 2002)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude ouverte de type avant-après a comparé la spécialité CAVERJECTDUAL (complexe alprostadil-alfadex) à la spécialité CAVERJECT (alprostadil) chez 87 patients avec dysfonction érectile de cause variable.

Le mécanisme d'injection de CAVERJECT a été utilisé pour les deux produits.

Les patients ont reçu des doses variant de 2,5 à 10 µg de substance active suivant la séquence temporelle suivante : consultation, puis 4 semaines de traitement par CAVERJECT, puis 1 semaine sans traitement, puis consultation puis 6 semaines de traitement par CAVERJECTDUAL.

La différence d'efficacité a été évaluée à l'aide du questionnaire IIEF (International Index of Erectile Function) L'intervalle de temps jusqu'au début de l'érection et la durée de l'érection ont été également évalués. La tolérance a été évaluée en analysant le nombre et le type d'effets indésirables.

Résultats :

Aucune différence significative n'a été constatée en termes d'efficacité ou de tolérance entre les deux produits.

3.2. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après injection intracaverveuse a été une douleur pénienne. Celle-ci a été signalée au moins une fois par 30% des patients et a été associée à 11% des injections. Dans la plupart des cas, la douleur était d'intensité légère à modérée. Chez 3% des patients, la douleur a entraîné l'arrêt du traitement.

Une fibrose pénienne, dont une incurvation, des nodules fibreux et une maladie de La Peyronie, a été rapportée chez 3 % des patients ayant participé aux essais cliniques. Toutefois, dans une étude au cours de laquelle la période des auto-injections allait jusqu'à 18 mois, l'incidence de la fibrose pénienne a été plus élevée, de l'ordre de 8 %.

Des hématomes et des ecchymoses au point d'injection, davantage liés à la technique d'injection qu'aux effets de l'alprostadil, sont respectivement survenus chez 3 % et 2 % des patients.

Une érection prolongée (définie comme durant de quatre à six heures) a été signalée chez 4 % des patients. La fréquence du priapisme (défini comme une érection douloureuse durant plus de six heures) a été de 0,4 %. Dans la plupart des cas, la détumescence est survenue spontanément.

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 des patients souffrant de dysfonction érectile en 3 groupes :

- a) 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 radiothérapie abdominopelvienne
 - Séquelles de priapisme.
- b) 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
- c) 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.
- d) enfin, il faut tenir compte des personnes qui souhaitent améliorer leurs performances.

Il n'existe pas de critères validés (et a 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 peuvent 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.

Intérêt en termes de santé publique :

Dans la population retenue par la commission de la transparence, le poids en termes de santé publique induit par le dysfonctionnement érectile de cause organique est modéré, dans la mesure où il s'agit d'un trouble relativement fréquent et qui affecte la qualité de vie.

Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques existantes.

Compte tenu des thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu pour la spécialité CAVERJECTDUAL d'impact en termes de morbidité et ni en termes de bien être subjectif.

La transposabilité est douteuse, en raison de possibles difficultés d'utilisation de ces produits en pratique.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CAVERJECTDUAL.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette nouvelle présentation en cartouche en verre à double compartiment (CAVERJECTDUAL) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation lyophilisat en flacon et solution en seringue pré-remplie (CAVERJECT).

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, CAVERJECTDUAL est un traitement de première intention.

CAVERJECTDUAL n'est pas destiné à être associé à un autre traitement de l'insuffisance érectile (Cf. RCP)

4.4. Population cible

Neuropathies du diabétique

- la prévalence du diabète traité médicalement a été estimée à 3,06 % en 1998, soit environ 1,8 million de diabétiques (CNAMTS 2000)
- la prévalence du diabète aurait augmenté d'environ 3,2 % par an entre 1998 et 2000 (CNAMTS 2002)
- 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 97 000 et 122 000

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 5000 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 36 257 nouveaux cas en 2000 dont 53% survenant chez l'homme (INVS, 2003) dont 40% de cancer du rectum.
- 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 320 à 2 300 par an.

Cancer de la vessie

- une incidence des cancers de la vessie de 10 711 nouveaux cas en 2000 dont 84% survenant chez l'homme (INVS, 2003)
- 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 2 700 à 4 300 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.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics 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%

Un statut de médicament d'exception pourrait être envisagé pour cette nouvelle présentation en cartouche à double compartiment (CAVERJECTDUAL), au même titre que pour la spécialité CAVERJECT. Cette nouvelle présentation ne devrait pas modifier les éléments contenues dans la fiche d'information thérapeutique de la spécialité CAVERJECT.