

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 mars 2014

CAVERJECT 10 µg/mL, lyophilisat et solution pour usage parentéral

1 flacon en verre de 1 dose - 1 seringue pré-remplie en verre de 1 mL avec 2 aiguilles (CIP : 34009 339 634-6 0)

CAVERJECT 20 µg/mL, lyophilisat et solution pour usage parentéral

1 flacon en verre de 1 dose - 1 seringue pré-remplie en verre de 1 mL avec 2 aiguilles (CIP : 34009 339 635-2 1)

CAVERJECT DUAL 10 µg/ 0,5 mL, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

2 cartouches en verre bicompartimentées avec aiguille et compresses imprégnées d'alcool (CIP : 34009 361 975-7 2)

CAVERJECT DUAL 20 µg/ 0,5 mL, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

2 cartouches en verre bicompartimentées avec aiguille et compresses imprégnées d'alcool (CIP : 34009 361 978-6 2)

Laboratoire PFIZER

DCI	Alprostadil
Code ATC (2013)	G04BE01 (médicament utilisé dans les troubles de l'érection)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« CAVERJECT est indiqué dans l'induction pharmacologique de l'érection ». « 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 ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales : CAVERJECT : 30/09/1994 (procédure nationale) ; CAVERJECTDUAL : 04/09/2001 (procédure de reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I, médicament d'exception.

Classement ATC	2013 G G04 G04B G04BE G04BE01	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Médicaments urologiques Médicaments urologiques Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection Alprostadil
----------------	--	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités CAVERJECT et CAVERJECTDUAL réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 07/07/2007 par arrêté publié au JO du 05/05/2009.

Dans son avis précédent (26/09/2007) la conclusion de la Commission a été la suivante :
« Le service médical rendu par ces spécialités reste modéré dans l'indication de l'A.M.M. ».

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« CAVERJECT est indiqué dans l'induction pharmacologique de l'érection ».

« 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 ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité ayant évalué l'alprostadil dans les indications de l'AMM.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 29/01/2004 au 31/01/2011.

► La rubrique «4.4 Mises en garde spéciales et précaution d'emploi» du RCP de CAVERJECTDUAL 10 µg et CAVERJECTDUAL 20 µg a été modifiée depuis l'avis précédent. La principale modification concerne la nécessité du diagnostic et du traitement des raisons médicales sous-jacentes de la dysfonction érectile avant de débiter un traitement par alprostadil (détail des modifications en annexe).

►Concernant les effets indésirables : fibrose pénienne, les nodules fibreux et la maladie de La Peyronie observés pendant les essais cliniques, aucun cas de fibrose sous CAVERJECT ou CAVERJECTDUAL n'a été notifié à l'ANSM depuis leur mise sur le marché.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

CAVERJECT et CAVERJECTDUAL ne sont pas suffisamment prescrits pour figurer dans les panels de prescription de ville.

04.4 Stratégie thérapeutique¹

Depuis le dernier examen par la Commission (avis du 26/09/2007), la place de CAVERJECT et CAVERJECTDUAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ European Association of Urology. Guidelines on men sexual dysfunction : erectile dysfunction and premature ejaculation. 2013

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 26/09/2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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 ces spécialités est élevé.

► Ces spécialités sont des traitements symptomatiques.

► Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CAVERJECT et CAVERJECTDUAL reste modéré en cas de dysfonction érectile marquée 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 plaque

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

► **Conditionnements** : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

ANNEXE :

Tableau comparatif du RCP actuel (rectificatif du 16/04/2013) et de la précédente version (rectificatif du 10/10/2006)

Les ajouts sont identifiés **en gras**

Les suppressions sont indiquées ~~en italique barré~~

CAVERJECTDUAL 10 µG	
RCP du 20/10/2006 (version en vigueur lors du dernier renouvellement)	RCP du 16/04/2013
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi L'Alprostadil peut provoquer une érection prolongée et/ou un priapisme. Le patient sera prévenu qu'en cas d'érection prolongée de 4 heures ou plus, il devra contacter immédiatement un médecin. Le traitement d'un priapisme devra être initié au plus tard dans les 6 heures. La prise en charge du priapisme devra se faire en accord avec les pratiques médicales établies (voir rubrique 4.9). (...) Chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque congestive ou d'affection pulmonaire, la stimulation sexuelle comme les rapports sexuels peuvent conduire à des accidents cardiaques ou pulmonaires. CAVERJECTDUAL devra être utilisé avec prudence. La solution reconstituée de CAVERJECTDUAL est destinée à un usage unique. Le contenu de la seringue qui n'aura pas été utilisé devra être jeté.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Les raisons médicales sous-jacentes de la dysfonction érectile doivent être diagnostiquées et traitées avant de débuter un traitement avec l'alprostadil. Une érection prolongée et/ou un priapisme peut survenir à la suite de l'administration intra-caverneuse d'alprostadil. Afin de minimiser le risque, la dose efficace la plus faible devra être déterminée. Le patient sera prévenu qu'en cas d'érection prolongée de 4 heures ou plus, il devra contacter immédiatement un médecin. Le traitement d'un priapisme devra être initié au plus tard dans les 6 heures. La prise en charge du priapisme devra se faire en accord avec les pratiques médicales établies (voir rubrique 4.9). (...) Chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque congestive ou d'affection pulmonaire, la stimulation sexuelle comme les rapports sexuels peuvent conduire à des accidents cardiaques ou pulmonaires. CAVERJECTDUAL devra être utilisé avec précaution chez ces patients, qui devront envisager une activité sexuelle avec prudence. La solution reconstituée de CAVERJECTDUAL est destinée à un usage unique. Le dispositif d'injection /la seringue ainsi que le contenu qui n'aurait pas été utilisé devront être convenablement éliminés. Ajout :

	CAVERJECT DUAL contient de l'alcool benzylique pouvant provoquer des réactions d'hypersensibilité.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Ajout de : Il n'est pas attendu aucun effet de CAVERJECTDUAL sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
4.8 Effets indésirables (...) Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation de CAVERJECTDUAL sont présentés dans le tableau ci-après, Tableau L'alcool benzylique peut provoquer des réactions d'hypersensibilité.	4.8 Effets indésirables (...) Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation de CAVERJECTDUAL sont présentés dans le tableau ci-dessous, selon les fréquences suivantes : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $1 < 1/100$). L'alcool benzylique peut provoquer des réactions d'hypersensibilité.

CAVERJECTDUAL 20 µG	
RCP du 20/10/2006 (version en vigueur lors du dernier renouvellement)	RCP du 16/04/2013
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi L'Alprostadil peut provoquer une érection prolongée et/ou un priapisme. Le patient sera prévenu qu'en cas d'érection prolongée de 4 heures ou plus, il devra contacter immédiatement un médecin. Le traitement d'un priapisme devra être initié au plus tard dans les 6 heures. La prise en charge du priapisme devra se faire en accord avec les pratiques médicales établies (voir rubrique 4.9). (...) Chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque congestive ou d'affection pulmonaire, la stimulation sexuelle comme les rapports sexuels peuvent conduire à des accidents cardiaques ou pulmonaires. CAVERJECTDUAL devra être utilisé avec prudence.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Les raisons médicales sous-jacentes de la dysfonction érectile doivent être diagnostiquées et traitées avant de débiter un traitement avec l'alprostadil. Une érection prolongée et/ou un priapisme peut survenir à la suite de l'administration intra-caverneuse d'alprostadil. Afin de minimiser le risque, la dose efficace la plus faible devra être déterminée. Le patient sera prévenu qu'en cas d'érection prolongée de 4 heures ou plus, il devra contacter immédiatement un médecin. Le traitement d'un priapisme devra être initié au plus tard dans les 6 heures. La prise en charge du priapisme devra se faire en accord avec les pratiques médicales établies (voir rubrique 4.9). (...) Chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque congestive ou d'affection pulmonaire, la stimulation sexuelle comme les rapports sexuels peuvent conduire à des accidents cardiaques ou pulmonaires. CAVERJECTDUAL devra être utilisé avec précaution chez

La solution reconstituée de CAVERJECTDUAL est destinée à un usage unique. Le contenu de la seringue qui n'aura pas été utilisé devra être jeté.	ces patients, qui devront envisager une activité sexuelle avec prudence. La solution reconstituée de CAVERJECTDUAL est destinée à un usage unique. Le dispositif d'injection /la seringue ainsi que le contenu qui n'aurait pas été utilisé devront être convenablement éliminés. Ajout : CAVERJECT DUAL contient de l'alcool benzylique pouvant provoquer des réactions d'hypersensibilité.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Ajout : Il n'est pas attendu aucun effet de CAVERJECTDUAL sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
4.8 Effets indésirables L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après injection intracaverneuse 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.	4.8 Effets indésirables (...) Ajout : Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation de CAVERJECTDUAL sont présentés dans le tableau ci-dessous, selon les fréquences suivantes : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $1 < 1/100$).