



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 septembre 2019

Date d'examen par la Commission : 22 mai 2019

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 juin 2019
a fait l'objet d'une audition et d'observations écrites examinées le 17 juillet 2019*

L'avis définitif a été adopté le 4 septembre 2019.

aviptadil + phentolamine (mésylate)

INVICORP 25 µg/2 mg, solution injectable

B/5 ampoules (verre brun) de 0,35 mL avec seringues avec aiguilles (CIP : 34009 301 587 2 2)

B/10 ampoules (verre brun) de 0,35 mL avec seringues avec aiguilles (CIP : 34009 301 587 3 9)

Laboratoire LABORATOIRES MAJORELLE

Code ATC	G04BE30 (Médicament utilisé dans les troubles de l'érection, association fixe)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« INVICORP est indiqué dans le traitement symptomatique de la dysfonction érectile de l'homme adulte ayant une origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte. »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Insuffisant, au regard des alternatives disponibles, pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet.
ISP	INVICORP n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de : - l'intérêt limité des données d'efficacité d'INVICORP qui proviennent d'analyses multiples et en sous-groupes dans deux études de phase III versus placebo, ce comparateur étant jugé non cliniquement pertinent dans l'indication de l'AMM, y compris dans la sous-population des patients en échec du sildénafil pour lesquels d'autres alternatives sont disponibles ; - l'intérêt limité d'une étude de phase III 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 ; - l'absence de donnée comparative versus inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, traitement de 1^{ère} intention de la dysfonction érectile, alors que cette comparaison était réalisable ; - l'absence de donnée comparative versus l'alprostadil administré en crème ou en bâton pour usage urétral, recommandés en 2^{ème} intention, alors que cette comparaison était également réalisable ; - l'absence de donnée dans le traitement de la dysfonction érectile d'origine non organique, faisant partie de l'AMM ; - son profil de tolérance ne permettant pas de le privilégier par rapport à l'alprostadil en injection intracaverneuse en particulier au regard des risques rares mais graves de fibrose pénienne ou de priapisme ; la Commission considère que la spécialité INVICORP n'a pas de place dans la prise en charge des troubles de la dysfonction érectile au regard des alternatives disponibles.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure européenne par reconnaissance mutuelle) : 05/10/2018.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	G G04 G04B G04BE G04BE30	Système génito-urinaire et hormone sexuelle Médicaments urologiques Médicaments urologiques Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection – associations.

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription en ville et à l'hôpital de la spécialité INVICORP 25 µg/2 mg, solution injectable dans le traitement symptomatique de la dysfonction érectile de l'homme adulte. C'est le premier médicament associant deux vasodilatateurs : la phentolamine, antagoniste alpha-adrénérique à courte durée d'action, provoque une vasodilatation, une diminution de la pression artérielle et a un effet relaxant direct sur les muscles lisses ; l'aviptadil, un peptide vasoactif intestinal (VIP), jouerait un rôle dans le contrôle de l'activité nerveuse locale des muscles lisses du canal uro-génital masculin¹. INVICORP est administré par injection intracaverneuse directe réalisée par le patient une fois la technique d'auto-injection acquise.

La demande d'inscription concerne un périmètre d'indication plus restreint que celui octroyé par l'AMM à savoir uniquement les hommes adultes ayant des troubles de l'érection dus à une atteinte organique définie et grave dans les situations suivantes :

- neuropathie diabétique,
- para ou tétraplégie,
- séquelles d'acte chirurgical (prostatectomie, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne,
- sclérose en plaques,
- séquelles de priapisme,
- séquelles de la chirurgie vasculaire (anévrisme de l'aorte),
- traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires.

NB. La demande de prise en charge ne concerne pas les autres situations de dysfonction érectile y compris en cas de troubles de l'érection iatrogéniques dus à un traitement au long cours par un antipsychotique.

Pour rappel, s'agissant d'une primo-inscription, la Commission doit se prononcer dans le champ de l'AMM. Toutefois, cette demande du laboratoire est cohérente avec les évaluations précédentes d'autres traitements pharmacologiques [en particulier injectable] dont l'indication remboursable a été limitée par la Commission uniquement aux hommes adultes ayant des troubles de l'érection dus à une atteinte organique définie et grave dans les situations suivantes : neuropathie

¹ Des nerfs possèdent une immunoactivité au VIP dans le canal génital masculin. L'occlusion veineuse provoquée par la relaxation de la musculature lisse semble être sous contrôle du VIP. Sur des préparations de muscle lisse de corps caverneux humain, il a été démontré que le VIP a un effet relaxant, à la fois sur l'activité spontanée et sur le tissu électriquement pré-contracté.

diabétique, para ou tétraplégie, séquelles d'acte chirurgical (anévrisme de l'aorte, prostatectomie, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne, sclérose en plaques, séquelles de priapisme, traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires. Par ailleurs, il convient de noter que le laboratoire sollicite pour INVICORP un positionnement comme traitement de 2^{ème} intention, en cas d'échec ou de contre-indication aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 par voie orale ou de l'alprostadil par voie topique ou urétrale. Cette demande est aussi cohérente avec les avis récents² de la Commission qui ont précisé que les inhibiteurs de la phosphodiesterase (CIALIS, LEVITRA, SPEDRA, VIAGRA et leurs génériques) sont un traitement de 1^{ère} intention et que l'alprostadil par voie intracaverneuse est un traitement de 2^{ème} intention.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« INVICORP est indiqué dans le traitement symptomatique de la dysfonction érectile de l'homme adulte ayant une origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte. »

04 POSOLOGIE

« L'injection doit fournir au patient une érection satisfaisante pour permettre une performance sexuelle satisfaisante. Il est recommandé que la durée de l'érection ne dépasse pas une heure.

La fréquence d'injection ne doit pas dépasser une fois par jour et trois fois par semaine.

Personnes âgées : aucune étude n'a été menée chez des patients de plus de 75 ans.

Insuffisance rénale ou hépatique : aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Mode d'administration

L'ampoule peut être ramenée à température ambiante avant utilisation ou peut être utilisée directement après sortie du réfrigérateur. L'injection intracaverneuse doit être faite dans des conditions stériles. INVICORP doit être administré par injection intracaverneuse directe. Le site d'injection habituel se situe au niveau dorsolatéral du tiers proximal du pénis. Les veines apparentes doivent être évitées. Il est nécessaire de changer de côté du pénis et de site d'injection à chaque injection. Les premières injections de INVICORP doivent être réalisées par du personnel médical qualifié et, après une formation appropriée, INVICORP peut être injecté à domicile. Il est recommandé de surveiller régulièrement le patient, en particulier dans les phases initiales de l'auto-injection. »

05 BESOIN MEDICAL

La dysfonction érectile est un symptôme défini par l'incapacité persistante ou récurrente (≥ 3 mois) à obtenir ou maintenir une érection du pénis permettant d'avoir un rapport sexuel satisfaisant. Les causes médicales sous-jacentes d'un dysfonctionnement érectile doivent être diagnostiquées et traitées avant d'envisager l'instauration d'un traitement pharmacologique. Lors de la prise en charge de patients 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

² Avis CAVERJECT de mai 2017, avis EDEX de juillet 2016

troubles de l'érection (troubles érectiles « symptôme » d'un problème psychologique ou psychiatrique³).

Lors des précédentes évaluations, la Commission a proposé un classement des patients ayant une dysfonction érectile en 3 groupes. Un premier 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 chirurgie (anévrisme de l'aorte, cancer de la prostate, de la vessie et du rectum) ou de radiothérapie abdominopelvienne ; séquelles de priapisme. Un second 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, parmi lesquels : sclérose en plaques et diabète. Chez le patient diabétique, l'existence clinique d'une neuropathie doit être évaluée. Les patients les plus susceptibles d'avoir une neuropathie sont ceux ayant un diabète de type I évoluant depuis 20 ans ou plus et ceux ayant un diabète de type II évoluant depuis plus de 5 ans chez des patients âgés de plus de 50 ans et un risque vasculaire. 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.

La Commission a recommandé la prise en charge des traitements pharmacologiques uniquement chez les hommes adultes ayant des troubles de l'érection dus à une atteinte organique définie et grave dans les situations suivantes : neuropathie diabétique, para ou tétraplégie, séquelles d'acte chirurgical (anévrisme de l'aorte, prostatectomie, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne, sclérose en plaques, séquelles de priapisme, traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires.

Lorsqu'un traitement pharmacologique est envisagé, il fait appel en 1ère 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 2ème intention⁴. Les alternatives non médicamenteuses comprennent des dispositifs médicaux (dispositif VACUUM) et la chirurgie pour pose d'une prothèse ou d'implant pénien notamment. Le besoin médical est donc déjà couvert.

³ Cf. Avis de la Commission du 02/03/2005 pour les spécialités CIALIS.

⁴ Cf. Avis rendus par la Commission pour VITAROS le 18/03/2015, pour CAVERJECT le 03/05/2017

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Compte tenu de son libellé d'AMM large, les comparateurs cliniquement pertinents d'INVICORP sont les thérapeutiques utilisées en 1^{ère}, 2^{ème} intention ou plus dans le traitement symptomatique de la dysfonction érectile de l'homme adulte ayant une origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPTS identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5) : en 1^{ère} intention						
VIAGRA (sildénafil) <i>Pfizer</i>	Oui	Chez les hommes adultes présentant des troubles de l'érection, 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 Viagra soit efficace.	06/12/ 2000	Important	Non quantifié	NR
LEVITRA (vardénafil) <i>Bayer Santé</i>	Oui	Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.	07/05/ 2003	Important	ASMR V par rapport au sildénafil (VIAGRA et génériques) comparateur non remboursé.	NR
CIALIS (tadalafil) <i>Lilly</i>	Oui	Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.	02/03/ 2005	Important	ASMR V par rapport au sildénafil (VIAGRA) et au vardénafil (LEVITRA).	NR
SPEDRA (avanafil) <i>Menarini</i>	Oui	Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.	Non évalué	Non évalué	Non évalué	NR
Alprostadil (analogue de la prostaglandine E1) : 2^{ème} intention						
CAVERJECT, voie intracaverneuse (alprostadil) <i>Pfizer</i>	Non	Induction pharmacologique de l'érection.	19/03/ 2014	Modéré*	ASMR V	Oui (Remb Soc 30%)
CAVERJECTDUAL, voie intracaverneuse (alprostadil) <i>Pfizer</i>	Non	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.	19/03/ 2014	Modéré*	ASMR V	Non
VITAROS, crème (alprostadil) <i>Majorelle</i>	Non	Chez les hommes à partir de 18 ans, traitement de la dysfonction érectile, définie par l'incapacité à atteindre ou à maintenir une érection suffisante du pénis pour permettre une performance sexuelle satisfaisante.	18/03/ 2015	Faible*	ASMR V	Oui (Remb Soc 15%)

EDEX (alprostadil) <i>UCB Pharma</i>	Non	Induction pharmacologique de l'érection.	06/07/ 2016	Modéré*	ASMR V	Oui (Remb Soc 30%)
MUSE, bâton pour usage (alprostadil) <i>Meda Pharma</i>	Non	Induction pharmacologique de l'érection.	Néant	Non évalué	Non évalué	NR

§ classe pharmaco-thérapeutique, * uniquement dans certaines populations pour lesquelles les troubles de l'érection sont très probablement liés de manière causale à une atteinte organique définie et grave : neuropathie diabétique avérée, para- et tétraplégie, séquelles de chirurgie (anévrisme de l'aorte, prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne, sclérose en plaques, séquelles de priapisme, et traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires, NR : non remboursé.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Dispositif médical

Dispositif VACUUM

Ce dispositif médical permet une érection passive du fait de la dépression induite par une pompe à vide reliée à un cylindre dans lequel est placée la verge. Le remplissage sanguin obtenu est maintenu en place grâce à un anneau élastique compressif placé à la base du pénis. L'appareil n'est pas remboursable.

Divers : anneau permettant un blocage du retour veineux et une tumescence de la verge. Non pris en charge.

Traitements chirurgicaux

Chirurgie artérielle indiquée dans des circonstances exceptionnelles (traumatisme chez le sujet jeune).

Prothèses (semi-rigides, souples, gonflables en deux ou trois parties).

Implants péniers mis en place chirurgicale dans chaque corps caverneux (érection mécanique). Les implants péniers sont inscrits sur la LPPR en ligne générique dénommée « Urogénital, implant pénien expansible par un mécanisme hydraulique » n°3174580.

► **Conclusion**

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments et les moyens non médicamenteux cités ci-dessus.

En particulier :

- en 1^{ère} intention, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5), administrés par voie orale sont les comparateurs cliniquement pertinents,
- en 2^{ème} intention, l'alprostadil par voie intracaverneuse, locale ou urétrale est le comparateur cliniquement pertinent. Puis ou en alternative est envisagé le recours aux moyens non médicamenteux.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Danemark	Oui	
Finlande	Oui	Patients avec lésion de la moelle épinière, séquelles de chirurgie de la prostate. Remboursement exceptionnellement dans certains cas : en cas de tumeur endommageant la moelle épinière, radiothérapie en cas de traitement du cancer de la prostate ou d'une autre région pelvienne.
Norvège	Oui	Patient ayant une DE d'origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte après échec des IPDE5 et des formes non injectables. Patient ayant une DE d'origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte après échec des IPDE5 et des formes non injectables. Patient ayant une DE d'origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte après échec des IPDE5 et des formes non injectables.
Royaume-Uni	Oui	
Suède	Oui	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté les résultats des études cliniques suivantes chez des adultes ayant une dysfonction érectile (DE) :

- trois études comparatives aviptadil + phentolamine versus placebo :
 - o deux études comparatives versus placebo, randomisées chez des patients ayant une DE depuis au moins 1 an, d'origine organique, dont la durée a été de 6 mois dans l'une (étude VP004) et de 12 mois dans l'autre (étude VP005) ; ces deux études ont fait partie du dossier d'AMM.
 - o une étude comparative versus placebo (VP006), randomisée, chez des adultes ayant une DE et un diabète sucré.

Dans ces trois études, l'association fixe phentolamine + aviptadil a été administrée selon plusieurs dosages (phentolamine 1 ou 2 mg). Seuls les résultats correspondant à l'association avec 2 mg de phentolamine, correspondant à la formulation d'INVICORP seront décrits. Les résultats de l'étude VP006 ne sont pas pris en compte : bien que le protocole prévoyait d'inclure 75 patients, le laboratoire a interrompu prématurément l'étude après l'inclusion de 34 patients. Parmi eux, 31 ont reçu au moins une dose de traitement. Le rapport d'étude précise que sur les 23 patients qui ont débuté la phase comparative de l'étude, les données d'efficacité analysées n'ont concerné que 16 patients. L'analyse per protocole prévue au protocole n'a pas été faite non plus compte tenu de la taille des effectifs (N=31).

- une étude (VP007, N=239) comparative versus alprostadil (en injection intracaverneuse), randomisée, ouverte, chez des patients ayant une DE depuis au moins 1 an dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance, l'efficacité a été évaluée en critère secondaire. Les patients inclus n'étaient pas en échec d'un traitement per os par au moins un IPDE-5.
- deux études non comparatives (VPDEN003 et Dinsmore et Aldertsice, 1998) ayant évalué INVICORP en auto-injection. Cette présentation ne faisant pas l'objet de la demande d'inscription, seules les données de tolérance seront décrites.
- une étude, réalisée chez des adultes ayant une DE d'origine organique, en échec à un traitement par injection intracaverneuse. Le groupe contrôle était une triple association phentolamine + papavérine + alprostadil, qui n'a pas l'AMM dans cette indication. De plus, cette étude ne figure pas au dossier d'AMM.

08.1 Efficacité

8.1.1 Données d'efficacité en comparaison au placebo (études VP004 et VP005)

8.1.1.1 Méthodologie des études VP004 et VP005

Les études VP004 et VP005 reposent sur un protocole identique. Il s'agit de deux études multicentriques randomisées en double aveugle de supériorité versus placebo. Elles ont été réalisées au Royaume-Uni entre le 01/01/1996 et le 08/12/1997 pour l'étude VP004 et entre le 21/05/1996 et le 31/07/1997 pour l'étude VP005.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'autoadministration d'injections intracaverneuses d'une association aviptadil 25 µg + phentolamine (1 ou 2 mg) comparativement au placebo chez des patients ambulatoires ayant une dysfonction érectile.

Les critères d'inclusion étaient d'être un homme d'au moins 18 ans ayant une dysfonction érectile d'origine organique depuis au moins 1 an. Les critères de non inclusion ont été notamment d'avoir un trouble de l'érection d'origine psychogène ou une maladie systémique grave.

Ces études ont comporté deux phases successives :

- phase d'adaptation posologique : les patients ont reçu une dose de l'association aviptadil 25 µg/ phentolamine 1 mg (association n'ayant pas d'AMM en France). En cas d'échec, ils recevaient une dose supplémentaire de cette association. Si l'échec persistait, les patients recevaient une dose d'INVICORP (aviptadil 25 µg/ phentolamine 2 mg).
- phase comparative versus placebo (dite phase de traitement d'une durée de 6 mois dans l'étude VP005 et jusqu'à 12 mois dans l'étude VP004) :
 - o les patients recevaient 10 doses de l'association en fonction du dosage efficace au cours de la phase 1, et 2 doses de placebo pendant 6 mois.
 - o Le protocole était reconduit 6 mois supplémentaires avec le même mode opératoire (10 doses de l'association et 2 doses de placebo) uniquement dans l'étude VP004.

Le critère principal de jugement a été le succès du traitement sous association en comparaison au placebo. Le succès a été jugé par l'obtention d'une érection de grade 3 selon le score EHS sur 6 mois, le résultat étant exprimé en pourcentage (nombres de succès sur le nombre d'injections).

Les critères secondaires (non hiérarchisés) incluaient : la durée de l'érection ; la survenue d'érection ultérieure ; la qualité de vie des patients et de leur partenaire ; la satisfaction liée au traitement et les effets et événements indésirables.

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur l'hypothèse d'une différence entre les groupes (association versus placebo) de 40 % sur le critère de jugement principal, avec une puissance au moins égale à 95 % et un risque α de 0,05 (et en faisant l'hypothèse de 25% de patients sortant de l'étude VP004). Ce calcul n'a pas été fait en tenant compte de l'existence des deux sous-groupes de patients, celui recevant 25 µg aviptadil + 1 mg phentolamine (pas d'AMM en France) et celui recevant 25 µg aviptadil + 2 mg phentolamine (composition de INVICORP).

8.1.1.2 Résultats des études VP004 et VP005

Selon les données transmises par le laboratoire :

Dans l'étude VP004, au total 304 patients ont été inclus. Parmi eux, 126 (41%) ont terminé la phase 2 de l'étude.

Parmi les patients ayant reçu une association, 183 patients ont reçu 25 µg aviptadil + 1 mg phentolamine (pas d'AMM en France) et **57 patients ont reçu INVICORP**.

Dans l'étude VP005, au total 239 patients ont été inclus. Parmi eux, 136 (57%) ont terminé l'étude. Parmi les patients ayant reçu une association, 129 patients ont reçu 25 µg aviptadil + 1 mg phentolamine (pas d'AMM en France) et **42 patients ont reçu INVICORP**.

► **Caractéristiques des patients**

Dans l'étude VP004, l'âge moyen des patients était de 58,2 ans (étendue : 27 - 79 ans). L'étude a inclus au total 126 patients (53%) ayant une dysfonction érectile d'origine mixte (N=29 dans le sous-groupe INVICORP), 58 patients (24%) une dysfonction érectile liée à une artériopathie (N=15 dans le sous-groupe INVICORP), 53 patients (22%) un diabète sucré (N=13 dans le sous-groupe INVICORP), et 3 patients (1%) d'origine neurogène (aucun dans le sous-groupe INVICORP).

Dans l'étude VP005, l'âge moyen des patients sous association était de 55 ans (étendue : 25 - 78 ans). L'étude a inclus 64 patients (37 %) ayant une dysfonction érectile d'origine mixte (N=20 dans le sous-groupe INVICORP), 28 patients (16%) une DE lié à une artériopathie (N=4 dans le sous-groupe INVICORP), 27 patients (16%) un diabète sucré (N=7 dans le sous-groupe INVICORP), 27 patients (16%) une cause neurogène (N=5 dans le sous-groupe INVICORP), 22 patients (13%) liée à des fuites veineuses (N=6 dans le sous-groupe INVICORP) et 3 patients (2 %) une étiologie non précisée. Les caractéristiques des patients du groupe placebo n'ont pas été fournies.

► **Critère de jugement principal**

Parmi les patients inclus, les résultats de la comparaison du groupe ayant reçu aviptadil 25 µg + phentolamine 2 mg (INVICORP) au groupe placebo sont les suivants en termes de proportion d'érections de grade 3 :

- dans l'étude VP004 (analyse sur 76 patients ayant reçu dans les deux phases de l'étude 574 injections d'INVICORP et 116 injections du placebo) : 69,1% (397 succès/574 injections) avec traitement par INVICORP versus 13,7% (16 succès/116 injections) avec traitement par placebo, $p < 0,001^5$.
- Dans l'étude VP005 (analyse sur 29 patients ayant reçu au cours des deux phases de l'étude 259 injections d'INVICORP et 52 injections du placebo) : 69% (180 succès/259 injections) avec traitement par INVICORP versus 15% (8 succès/52 injections) avec traitement par placebo, $p < 0,001^6$.

► **Critères de jugement secondaires**

En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests et aux faits que les résultats pour INVICORP proviennent d'une analyse en sous-groupe, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires.

Le laboratoire a fourni les résultats de satisfaction des patients traités par l'association, sans distinction entre les patients traités par INVICORP et les patients traités par l'association n'ayant pas l'AMM (25 µg aviptadil + 1 mg phentolamine) : ces résultats ne seront donc pas décrits.

⁵ Sandhu D. et al. A double-blind, placebo controlled study of intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate in a novel auto-injector for the treatment of non-psychogenic erectile dysfunction. Int J Impotence Research 1999;11:91-97.

⁶ Dinsmore W. et al. Treating men with predominantly nonpsychogenic erectile dysfunction with intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate in a novel auto-injector system : a multicentre double-blind placebo-controlled study. BJU 1999;83:274-279.

8.1.2 Etude [aviptadil + phentolamine] versus alprostadil (VP007)

8.1.2.1 Méthodologie

Etude VP007 ⁷	
Objectif principal de l'étude	L'objectif était de comparer le profil de tolérance (objectif principal) , l'efficacité et les préférences des patients entre des injections intracaverneuses d'alprostadil et des injections intracaverneuses de l'association à doses fixes aviptadil + phentolamine chez des patients ayant des troubles de l'érection.
Méthode	Etude de phase III, croisée, randomisée comparative versus alprostadil, ouverte, multicentrique. Il n'a pas été défini clairement dans le protocole si cette étude visait à établir la supériorité, la non-infériorité ou l'équivalence entre les traitements comparés.
Critères d'inclusion	- âge de 18 ans ou plus - dysfonction érectile organique depuis au moins 1 an.
Critères de non inclusion	Patients : - ayant eu une érection avec un traitement placebo dans le programme de formation ou ayant des troubles du désir sexuel hypoactif ou ne pouvant avoir de relations sexuelles sans traitements - ayant un trouble de l'érection d'origine psychogène ; - atteints de drépanocytose, d'un déséquilibre hormonal ou endocrinien nécessitant un traitement (exclusion du diabète), d'angine de poitrine incontrôlée, d'insuffisance cardiaque, de maladie systémique grave incluant les cancers et le HIV ; d'une infection génitale en cours. - souffrant d'alcoolisme (consommation modérée ou importante ou si antécédent) et/ou en cas de consommation régulière (ou antécédents de) de substance illicite.
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés en deux groupes : - alprostadil : 5 µg ; 10 µg ; 15 µg et 20 µg. - aviptadil + phentolamine comprenant les associations à doses fixes suivantes : - 12,5 µg aviptadil/0,5 mg phentolamine (pas d'AMM en France) - 25 µg aviptadil /1 mg phentolamine (pas d'AMM en France) - 25 µg aviptadil + 2 mg phentolamine (INVICORP). L'association aviptadil/phentolamine a été administrée soit à partir d'une ampoule (comme pour INVICORP), soit en utilisant une seringue pré-remplie (pas d'AMM en France).
Déroulement de l'étude	L'étude a inclus le 1 ^{er} patient le 06/05/1997 et le dernier le 09/10/1998. Elle a comporté deux phases successives. La phase 1 de recherche de dose (pour l'alprostadil et pour l'association aviptadil + phentolamine) avait pour objectif d'obtenir une érection de grade 3. Puis suivait une phase dite de traitement. Au cours de la phase 1 : chaque patient a reçu quatre doses d'aviptadil + phentolamine présentées en ampoules et quatre doses d'alprostadil sous forme de poudre pour injection; l'ordre dans lequel les patients les ont reçus a été tiré au sort. En outre, chaque patient a reçu quatre doses d'aviptadil + phentolamine présentées dans un auto-injecteur, à utiliser une fois les deux autres traitements terminés. Au cours de la phase 2 de traitement : chaque patient a reçu le traitement à la dose à laquelle il avait eu une réponse au cours de la phase 1. Les patients n'ayant pas obtenu cette réponse n'étaient pas éligibles pour poursuivre la phase 2 comparative de l'étude.
Traitements associés	Il n'y a pas eu de restriction quant aux traitements associés.
Critère de jugement principal	Pourcentage d'événements indésirables modérés à sévères. (voir rubrique 8.2.1.2 de cet avis)
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires (non hiérarchisés) : - Efficacité en termes de rigidité, déterminée à l'aide des informations fournies par les patients, consignées dans un journal. Le critère d'efficacité a été la proportion

⁷ Shah PJ, Dinsmore W, Oakes RA et al. Injection therapy for the treatment of erectile dysfunction: a comparison between alprostadil and a combination of vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesilate. Current Medical Research and Opinion 2007;23(10):2577-2583.

	de succès du traitement, le succès était défini pour un score d'érection à l'EHS supérieur ou égal à 3⁸. - Satisfaction des patients vis à vis du traitement : proportion de réponse positive (« amélioration » ou « importante amélioration ») au score EDITS-Q1⁹ destiné aux patients. - Satisfaction des partenaires vis à vis du traitement : proportion de réponse positive (« amélioration » ou « importante amélioration ») au score EDITS-Q1 destiné aux patients. - Facilité d'utilisation (proportion de réponse positive (« facile » ou « très facile ») au score EDITS-Q4 destiné aux patients). - Préférences des patients pour le traitement.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un échantillon de 150 patients en phase 2 a été recherché afin d'obtenir une puissance statistique de 80% de chance de détecter une différence de 25% dans la proportion des patients signalant des effets indésirables (modéré à sévère) en fonction du type d'injection.
Analyse statistique	Test utilisé pour la tolérance : test des rangs signés de Wilcoxon. Aucun test statistique n'a été réalisé pour l'efficacité. Il n'a pas été défini clairement dans le protocole si cette étude visait à établir la supériorité, la non-infériorité ou l'équivalence entre les traitements comparés (aucune marge de non-infériorité ou d'équivalence n'a été déterminée). Le laboratoire précise par ailleurs que les patients n'ayant pas été randomisés sur le critère de la dose et en raison de la taille des effectifs, les résultats ont été exprimés par traitement et non par doses pour la phase 2.

8.1.2.2 Résultats

► Déroulement effectif de l'étude, nombre et caractéristiques des patients inclus,

Il y a eu 187 patients inclus dans la phase 1 de titration. Parmi eux, seulement 107 ont débuté la phase 2 soit 57,2% des patients inclus dans la phase 1. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1 et étaient similaires entre la phase 1 et 2.

Tableau 1 : caractéristiques des patients inclus dans l'étude VP007

Caractéristiques	Phase 1	Phase 2
Nombre de patients	187	107
Âge (années)		
Moyenne	55,4	54,7
Intervalle	[26-76]	[26-74]
Etiologie de la dysfonction érectile (n (%))		
Artériogénique	44 (24%)	25 (23%)
Diabète	26 (14%)	10 (9%)
Neurogène	28 (15%)	18 (17%)
Origine mixe	64 (34%)	36 (34%)
Fuites veineuses	11 (6%)	8 (7%)
Prostatectomie	9 (5%)	7 (7%)
Autres	6 (3%)	3 (3%)
Traitements précédents		
Au moins 1 traitement utilisé (n, %)	127)	84
Pas de traitement (n, %)	60	23
Total traitements utilisés (nombre d'administration)	353	234
Traitements à base d'alprostadil	157	115
Traitements à base de papaverine et de phentolamine	70	44
Autres traitements	126	75

⁸ Le score de l'EHS (Erection Hardness Score) qui varie de 0 à 4 (Mulhall et al. 2007). Ce score, déterminé par le patient, permet de mesurer la rigidité de l'érection comme suit : 0 = Pas de rigidité ; 1 = Pénis élargi mais pas assez rigide ; 2 = Pénis rigide mais pas suffisamment pour la pénétration ; 3 = Pénis assez rigide pour la pénétration, mais pas complètement rigide ; 4 = Pénis complètement rigide.

⁹ Le questionnaire Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction (EDITS) évalue la satisfaction du patient au traitement à l'aide d'un questionnaire validé comprenant 11 items. Le score total varie de 0 à 10 à points, plus le score est élevé, meilleur est la satisfaction rapportée par le patient.

► Résultats d'efficacité (critères secondaires)

En l'absence de gestion de l'augmentation du risque alpha du fait de la multiplicité des analyses, les résultats suivants sont considérés comme exploratoires et suggèrent :

- A l'issue de la phase 1 : il y a eu moins de patients qui ont eu au moins une érection de grade 3 dans le groupe association aviptadil/phentolamine (137 [73%]) que dans le groupe contrôle (alprostadil) (155 [83%]).
- A l'issue de la phase 2 (les résultats sont rapportés en nombre de succès/nombre d'injections et pas selon la dose administrée, voir tableau 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 pré-remplie).

Tableau 2 : proportion de patients ayant eu une érection de grade 3 au cours de la phase 2 de l'étude VP007

Traitements	alprostadil	Association (ampoule)	association (seringue pré-remplie)*
Total injections	380	395	355
Erection grade 3	317 (83%)	330 (84%)	300 (85%)

*forme non commercialisée

A noter que les résultats concernant spécifiquement l'association au dosage commercialisé (INVICORP) proviennent d'analyses en sous-groupes également exploratoires.

► Autres critères secondaires

En l'absence de gestion de l'augmentation du risque alpha du fait de la multiplicité des analyses, et compte tenu du nombre important de données manquantes, les résultats suivants, exploratoires, sont donnés à titre descriptif dans les tableaux 3 à 6. Pour rappel, la forme aviptadil/phentolamine en seringue préremplie n'est pas commercialisée.

Satisfaction des patients vis à vis du traitement :

Tableau 3 : Proportion de réponses au score EDITS-Q1 destiné aux patients dans l'étude VP007 (satisfaction des patients vis-à-vis du traitement)

Score EDITS-Q1 Critère de satisfaction (patients)	alprostadil	aviptadil + phentolamine (ampoule)	aviptadil + phentolamine (seringue pré-remplie)
Total patients	67	67	67
Très mécontent	7 (11%)	4 (6%)	4 (6%)
Relativement mécontent	11 (17%)	8 (12%)	5 (8%)
Relativement satisfait	35 (53%)	32 (49%)	25 (39%)
Très satisfait	13 (20%)	21 (32%)	30 (47%)

Tableau 4 : Réponses à la question 1 du score EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction) : « De manière générale, quel est votre degré de satisfaction vis-à-vis du traitement ? » dans l'étude VP007 (satisfaction des partenaires vis-à-vis du traitement)

Score EDITS-Q1 Critère de satisfaction (partenaires)	alprostadil	aviptadil + phentolamine (ampoule)	aviptadil + phentolamine (seringue pré-remplie)
Total patients	67	67	67
Très mécontent	6 (10%)	4 (6%)	3 (5%)
Relativement mécontent	13 (21%)	8 (13%)	6 (10%)
Relativement satisfait	29 (46%)	29 (47%)	23 (38%)
Très satisfait	15 (24%)	21 (34%)	29 (48%)

Facilité d'utilisation :

Tableau 5 : Proportion de réponses à la question 4 du score EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction) : « Quel était le degré de facilité d'utilisation de ce traitement ? » dans l'étude VP007

Score EDITS-Q4 Critère de facilité d'utilisation	alprostadil	aviptadil + phentolamine (ampoule)	aviptadil + phentolamine (seringue pré-remplie)
Total patients	67	67	67
Très difficile	1 (1%)	0	1 (2%)
Difficile	15 (22%)	13 (20%)	5 (8%)
Facile	43 (64%)	39 (59%)	14 (22%)
Très facile	8 (12%)	14 (21%)	44 (69%)

Préférences des patients :

Tableau 6 : Proportion de patients selon la préférence de traitement au cours de l'étude VP007

Traitements	Préférence du patient N= 57 pour la phase 1 et N= 67 pour la phase 2		
	1er choix	2ème choix	3ème choix
Injection d'alprostadil	8 %	27 %	64 %
aviptadil + phentolamine (ampoule)	19 %	61 %	20 %
aviptadil + phentolamine (seringue pré-remplie)	73 %	12 %	15 %

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Données provenant des études comparatives versus placebo VP004 et VP005

Dans l'étude VP004, 304 patients ont été pris en compte pour l'analyse de tolérance de la phase 1 et 133 patients pour la phase 2 ; parmi eux 43 patients ont reçu 699 injections d'INVICORP.

Dans l'étude VP005, 236 patients ont été pris en compte pour l'analyse de tolérance ; parmi eux, 56 patients ont reçu 277 injections d'INVICORP.

Un total de 506 effets indésirables (EI) ont été observés dans le groupe INVICORP 25 µg/2 mg, le nombre des EI dans le groupe placebo n'est pas présenté par le laboratoire (voir Tableau 7). La survenue de flush (rougeur de la face) a été l'effet indésirable le plus fréquent (38% par patient et par injection) ; cet effet, pouvant être lié au rapport sexuel, a été le plus souvent décrit comme transitoire et d'intensité légère et n'a impliqué aucun arrêt de traitement. Selon les informations du laboratoire, des hématomes (survenue fréquente), des ecchymoses (peu fréquents) et des douleurs à l'injection ont été aussi rapportés sachant qu'ils peuvent être liés à la technique d'injection du traitement. Un saignement urétral a été rapporté avec une fréquence de 1,4%. Bien qu'aucun cas de priapisme n'ait été rapporté avec INVICORP 25 µg/2 mg, deux cas ont été rapportés avec l'utilisation de l'association aviptadil 25 µg + phentolamine 1 mg.

Tableau 7 : fréquences des effets indésirables liés à l'utilisation INVICORP dans les études versus placebo (VP004 +VP005)

Traitements	Etudes VP004 + VP005		
	Nb d'injections	Nb de patients	% par nb d'injections
Total nombre d'injections	976	99	
Effets indésirables locaux			
Contusion	49	34	5,0%
Saignement au point d'injection	22	16	2,3%
Douleur à l'injection	3	1	0,3%
Douleur après injection	0	0	0,0%
Saignement urétral	14	10	1,4%
Priapisme	0	0	0,0%
Effets indésirables systémiques			
Rougeurs	376	56	38,5%
Etourdissements	1	1	0,1%
Céphalées	7	3	0,7%
Palpitations	14	8	1,4%
Tachycardie	20	4	2,0%

8.2.1.2 Données provenant de l'étude comparative versus alprostadil (VP007)

Pour rappel, l'évaluation des effets indésirables (EI) était l'objectif principal de l'étude VP007. Les données, rapportées pour 239 patients sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : incidence des effets indésirables dans l'étude VP007

	alprostadil (CAVERJECT) N=	aviptadil + phentolamine ampoule N=	aviptadil + phentolamine seringue pré-remplie (pas d'AMM) N=
Phase 1			
Nombre de patients ayant rapporté des EI	86 (46%)	57 (30%)	NP
Total ES rapportés	218	137	NP
Nombre de patients ayant rapporté des EI modérés ou sévères	23 (12%)	8 (4%)	NP
Phase 2			
Nombre de patients ayant rapporté des EI	49 (46%)	32 (30%)	37 (35%)
Total ES rapportés	160	112	121
Nombre de patients ayant rapporté des EI modérés ou sévères	15 (14%)	6 (6%)	3 (3%)

NP = non présenté

Après la phase 1 d'adaptation posologique, il y a eu davantage d'effets indésirables jugés d'intensité modérée à sévère dans le groupe alprostadil (critère de jugement principal) que dans le groupe INVICORP. Notamment, les douleurs après injection, pouvant entraîner des arrêts de traitement, ont été observées lors de 28% des injections d'alprostadil contre 3% de celles d'INVICORP. Par contre, 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). Aucun cas de priapisme n'a été rapporté.

Tableau 9 : fréquence des effets indésirables dans l'étude VP007

Effets indésirables	aviptadil + phentolamine (toutes présentations)	alprostadil (CAVERJECT)
Douleur à l'injection	3 pour 100 injections	28 pour 100 injections
Rougisement facial	17 pour 100 injections	3 pour 100 injections
Ecchymoses au point d'injection	Ampoules : 1 pour 100 Auto-injecteur : 3 pour 100	4 pour 100 injections
Saignement au point d'injection	1 pour 100 injections	1 pour 100 injections
Palpitation	5 cas	1 cas
Priapisme	0 cas	0 cas
Syncope	Ampoules : 2 cas Auto-injecteur : 1 cas	5 cas
Absence d'inconfort pendant l'érection	Ampoules : 79% Auto-injecteur : 82%	38%

8.2.1.3 Données de tolérance provenant d'études non comparatives

► Etude VPDEN003 (P. Metz - Rodovre Centrum - Danemark)

Le suivi au long cours a concerné 172 patients totalisant une utilisation de 7 500 ampoules de l'association aviptadil + phentolamine sous 3 dosages. La durée de traitement a varié de 1 mois ou moins pour 38 patients jusqu'à 3 ans et plus pour 42 patients.

Durée	Nombre de patients
1 mois et moins	38
2 à 11 mois	36
12 à 23 mois	45
24 à 35 mois	5
36 à 47 mois	13
48 à 59 mois	12
60 à 71 mois	11
72 mois et plus	6

Des effets indésirables ont été rapportés par 54 des 172 patients (32%) de cette étude. L'étude ne rapporte pas leur fréquence. Un total de 62 effets ont été enregistrés, 8 patients ayant rapporté chacun 2 réactions de nature différente. Parmi les 85 patients ayant interrompu le médicament, 3 d'entre eux l'ont fait pour cause d'effet indésirable. L'effet le plus fréquent a été le rougisement de la face (48 % des événements rapportés). Il y a eu 4 décès pendant l'étude, aucun n'ayant été considéré comme en relation avec le médicament.

Tableau 10 : Résumé des EI dans l'étude VPDEN003

Événement indésirable	Nombre de patients
Rougisement de la face	30
Ecchymoses au point d'injection	7
Douleur à l'injection	5
Douleur post injection	2
Nodules/fibroses	5
Autres	13
Total	62

► Etude (Dinsmore et Alderstice, 1998)

Cette étude a suivi 70 patients utilisateurs d'INVICORP en auto-injecteur (non commercialisé en France). Les patients ont reçu une association aviptadil 75 µg (hors AMM) + phentolamine 1 mg (hors AMM) ou 2 mg.

Tableau 11 : Résumé des EI dans l'étude de Dinsmore et Alderstice

	Nombre de patients ayant l'effet indésirable		
	Traitement 75 µg VIP/ PM 1 mg	Traitement 75 µg VIP/ PM 2 mg	Total
Rougeurs faciales	32	5	37
Rougeurs au niveau du tronc	5	1	6
Ecchymoses au point d'injection	12	2	14
Douleur à l'injection	7	1	8

A noter que la douleur à l'injection peut être liée à l'association et/ou au dispositif utilisé pour l'auto-injection (aiguille 29 G).

8.2.2 Données de pharmacovigilance (PSUR)

Dans le cadre du suivi post-AMM, trois PSUR couvrant la période du 01/03/2011 au 28/02/2017 et un suivi de pharmacovigilance n'ayant pas encore donné lieu à un PSUR sur la période 01/03/2017 – 11/09/2018 sont présentés par le laboratoire. Au cours de cette période où 234 922 ampoules auraient été vendues (données du laboratoire), 49 notifications (85 événements ou termes médicaux du dictionnaire MedDra) ont été faites ; aucun nouveau signal n'a été identifié.

Tableau 12 : événements indésirables rapportés par le suivi de pharmacovigilance

Evénements indésirables	Nombre d'événements
Réactions au point d'injection	
Douleur au point d'injection	1
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	1
Usage non conforme, complication, problèmes d'administration	
Usage hors AMM	4
Dosage incorrect	3
Problème d'aiguille ou de conditionnement	3
Blessure au membre	1
Problème de manipulation	3
Système nerveux central	
Céphalées	2
Vertiges	1
Infarctus cérébral	1
Fonction sexuelle	
Dysfonction sexuelle	2
Erection prolongée	6
Erection douloureuse, douleur pénienne	2
Courbure du pénis	1
Trouble du pénis	2
Maladie de Lapeyronie	1
Priapisme	9
Peau et tissu sous-cutanés	
Rash maculaire	1
Prurit génital	1
Troubles vasculaires périphériques	
Rougeurs de la face	8
Thrombose de la jambe	1
Système cardiovasculaire	
Infarctus du myocarde	1
Douleurs thoraciques	1
Thrombose coronaire	1
Palpitations, hausse de la fréquence cardiaque	2
Autres	
Pose d'un sphincter urinaire	1

Le médicament ne fait pas l'objet de mesure de minimisation du risque spécifique dans le cadre d'un plan de gestion des risques.

8.2.3 Données décrites dans le RCP

Selon le RCP, environ 10% des patients ont des effets indésirables avec l'association. Les plus fréquents sont des rougeissements (rarement problématiques et pouvant être aussi liés au rapport sexuel), des hématomes et des ecchymoses au point d'injection pouvant être due à une mauvaise technique d'injection.

Par contre, la survenue d'un priapisme, d'une érection prolongée, de nodules et fibroses du pénis à la suite de multiples injections bien que de survenue rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), doivent faire l'objet d'une surveillance attentive :

- « les patients doivent être informés de contacter immédiatement un médecin en cas d'érection durant pendant une longue période, de 4 heures ou plus. Le traitement du priapisme doit intervenir dans les 6 heures. Le traitement initial devra faire appel à une aspiration pénienne. ... Si cette manœuvre reste inefficace, il est recommandé de pratiquer une injection intracaverneuse d'un médicament alpha-adrénergique. ... La plus grande prudence est requise chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique, d'une hypertension non contrôlée, d'une ischémie cérébrale et chez les patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase. Dans ce dernier cas, les moyens nécessaires à la prise en charge d'une poussée hypertensive devront être disponibles. ... Si le priapisme persiste, un acte chirurgical d'urgence, pouvant comprendre l'établissement d'une dérivation, doit être envisagé.
- Une fibrose pénienne, incluant une angulation, une fibrose du corps caverneux, des nodules fibreux ou une maladie de Lapeyronie peuvent survenir après l'administration intracaverneuse d'INVICORP. L'incidence de la fibrose peut augmenter avec la durée d'utilisation. Un suivi régulier des patients, avec un examen attentif du pénis, est fortement recommandé pour détecter tous les signes de fibrose pénienne ou de maladie de Lapeyronie. Les fibroses ont rarement été rapportées avec une utilisation prolongée des autres thérapeutiques intracaverneuses. Le traitement par INVICORP doit être arrêté chez les patients ayant développé une angulation du pénis, une fibrose du corps caverneux ou une maladie de Lapeyronie. »

08.3 Résumé & discussion

INVICORP est le premier médicament associant deux principes actifs (aviptadil + phentolamine) ; il est indiqué dans le traitement symptomatique de la dysfonction érectile de l'homme adulte ayant une origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte.

La demande d'inscription du laboratoire est plus restreinte que le périmètre de l'AMM, elle concerne les hommes adultes ayant des troubles de l'érection dus à une atteinte organique définie et grave dans des situations particulières¹⁰ et en 2^{ème} intention, en cas d'échec ou de contre-indication aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 par voie orale ou de l'alprostadil par voie topique ou urétrale.

¹⁰ Ces situations sont : neuropathie diabétique, para ou tétraplégie, séquelles d'acte chirurgical (prostatectomie, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne, sclérose en plaques, séquelles de priapisme, séquelles de la chirurgie vasculaire (anévrisme de l'aorte), traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires.

Efficacité

Les données d'efficacité de INVICORP (aviptadil 25 µg+ phentolamine 2 mg) reposent principalement sur :

- 2 études de phase III, randomisées, comparatives versus placebo ayant étudié aviptadil 25 µg + phentolamine 1 mg (hors AMM) ou 2 mg (AMM) chez des patients ayant une dysfonction érectile d'origine organique (études VP004 et VP005) ; le critère de jugement principal a été le succès du traitement sous association en comparaison au placebo. Le succès a été jugé par l'obtention d'une érection de grade 3 selon le score EHS sur 6 mois (étude VP005) ou de 12 mois (étude VP004), le résultat étant exprimé en pourcentage (nombres de succès sur le nombre d'injections).
- 1 étude de phase III, randomisée, ouverte, croisée, comparative versus alprostadil en injection intracaverneuse (étude VP007), chez des patients âgés de 18 ans ou plus ayant une dysfonction érectile d'origine organique depuis au moins 1 an. Les patients inclus ne devaient pas avoir une dysfonction érectile d'origine psychogène. Les critères d'efficacité dans cette étude étaient secondaires, l'objectif principal de cette étude étant un objectif de tolérance.

Résultats des études versus placebo

Dans l'étude VP004, 304 patients ont été inclus. Parmi eux, 126 (41%) ont terminé la phase 2 de l'étude. Parmi les patients ayant reçu une association, 183 patients ont reçu 25 µg aviptadil + 1 mg phentolamine (pas d'AMM en France) et 57 patients ont reçu INVICORP.

Dans l'étude VP005, 239 patients ont été inclus. Parmi eux, 136 (57%) ont terminé l'étude. Parmi les patients ayant reçu une association, 129 patients ont reçu 25 µg aviptadil + 1 mg phentolamine (pas d'AMM en France) et 42 patients ont reçu INVICORP.

Les résultats ont été les suivants :

- dans l'étude VP004 (analyse 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 (analyse sur 29 patients) : 69% (180 succès pour 259 injections) dans le groupe INVICORP versus 15% (8 succès pour 52 injections), $p < 0,001$.

La Commission rappelle également que 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 de l'étude versus alprostadil

Cette étude a comporté deux phases successives : une 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 ; cette dose a ensuite été augmentée 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. Au cours de cette deuxième phase, 107 patients sur les 187 inclus (83 %) ont reçu quatre doses de chaque traitement aux doses efficaces identifiées en phase 1, selon un 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.

Les données d'efficacité proviennent de l'analyse de plusieurs critères secondaires. En l'absence de gestion de l'augmentation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, ces résultats sont considérés comme exploratoires et suggèrent :

- Qu'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%).
- Qu'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 pré-remplie).

Des données sont disponibles sur les préférences et satisfaction des patients mais compte tenu du nombre important de données manquantes et de leur nature exploratoire, leur intérêt est limité.

Tolérance

La survenue d'événements indésirables était le critère de jugement principal de l'étude VP007 ; dans cette étude le profil de tolérance (objectif principal de l'étude VP007) des traitements comparés a été le suivant : 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. Notamment, 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. Par contre, 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.

Le profil de tolérance d'INVICORP retrouvé dans les études versus placebo et les études non comparatives a été similaire à celui de l'étude VP007.

Discussion :

Les résultats des études VP004 et VP005 versus placebo sont d'intérêt limité dans la mesure où :

- la Commission ne considère pas ce comparateur comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'indication de l'AMM, y compris chez les patients en échec du sildénafil chez lesquels d'autres alternatives sont disponibles ;
- la quantité d'effet évaluée chez un nombre limité de patients, dans des analyses multiples, sans gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests ;
- l'absence d'inclusion de patients ayant une dysfonction érectile autre que d'origine organique qui fait partie de l'AMM.

Les données d'efficacité comparatives versus un comparateur cliniquement pertinent (alprostadil) proviennent principalement d'une étude de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et secondairement l'efficacité d'injections intracaverneuses de l'association aviptadil + phentolamine à différentes doses en comparaison à celles d'injections intracaverneuses d'alprostadil à différentes doses. Les résultats d'efficacité de cette étude ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire compte tenu de l'absence de gestion de l'augmentation du risque alpha lié à la multiplicité des tests au regard du positionnement de ce critère en tant que critère secondaire. De plus, l'interprétation de ces résultats est limitée compte tenu :

- de l'absence de définition d'hypothèse statistique (absence de borne de non-infériorité ou d'équivalence) ;
- du fait que les patients dans le groupe association n'ont pas tous été traités par INVICORP (dosage et forme pharmaceutique variant) ne permettant pas de connaître de façon fiable la quantité d'effet propre à INVICORP 2 mg ;
- du schéma d'étude qui prévoyait de sélectionner des patients déjà répondeurs pour la comparaison à l'alprostadil (83 % des patients inclus initialement dans la phase 1 ont été inclus dans la phase 2), ce qui peut entraîner une surestimation de l'effet du produit ;
- du fait que les résultats sont rapportés par patient pour la phase 1 et par injection pour la phase 2, limitant l'interprétation.

La Commission regrette :

- l'absence de donnée clinique ayant notamment comparé INVICORP à l'alprostadil lorsqu'il est administré en crème ou en bâton pour usage urétral, médicaments recommandés en 2^{ème} intention ;
- l'absence de donnée robuste permettant de privilégier l'un des deux médicaments (INVICORP ou alprostadil) en termes de profil de tolérance, en particulier au regard des risques rares mais graves de fibrose pénienne ou de priapisme qui sont aussi associés à INVICORP ;
- l'absence de donnée clinique versus un traitement par voie orale par IPDE-5 alors que les patients de l'étude VP007 étaient éligibles à ces traitements de 1^{ère} intention, dans un contexte où l'AMM comprend les situations de 1^{ère} intention ;
- l'absence de donnée clinique dans les troubles de l'érection d'origine psychogène compris dans l'AMM.

Compte tenu des données d'efficacité de faible niveau de preuve, du profil de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact d'INVICORP sur la morbidité et la qualité de vie. En conséquence, INVICORP n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert par l'alprostadil en injection intracaverneuse, crème et bâton urétral. En cas d'échec au traitement par alprostadil, le recours aux moyens non médicamenteux peut être envisagé.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{11,12,13}

Lorsqu'un traitement pharmacologique est envisagé, il 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 (crème, ou en bâton pour usage urétral) est une alternative. Le recours à des injections intracaverneuses constituent un traitement de 2^{ème} intention ; le médicament actuellement utilisé est alors l'alprostadil (CAVERJECT, CAVERJECTDUAL, EDEX). La posologie est individuelle et doit être déterminée au préalable par un test. La dose initiale est de 2,5 µg. En cas d'érection insuffisante, cette dose peut ensuite augmentée par paliers de 5 µg jusqu'à 20 µg lors d'administrations ultérieures. 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. Selon le RCP, il ne faut 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 première injection doit obligatoirement être effectuée en milieu médical et les auto-injections dans le corps caverneux ne seront effectuées qu'au terme d'un apprentissage de la technique d'injection.

Il existe aussi des alternatives non médicamenteuses comprenant des dispositifs médicaux (dispositif VACUUM) et la chirurgie pour pose d'une prothèse ou d'implant pénien notamment.

Le RCP d'INVICORP précise les précautions d'emploi d'INVICORP à respecter :

- les causes médicales sous-jacentes de la dysfonction érectile doivent être recherchées et traitées avant d'initier un traitement par INVICORP.
- une bonne technique d'injection est importante et INVICORP ne doit pas être prescrit sans des instructions adéquates et une formation à son utilisation.
- des rougeurs légères et transitoires de la face ou du tronc surviennent fréquemment. En cas de survenue de palpitations ou d'une tachycardie, le traitement doit être arrêté. INVICORP doit être utilisé avec précautions chez les patients ayant des troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires sévères.
- les risques potentiels en lien avec un rapport sexuel chez un patient polymédiqué en raison de sa condition cardiovasculaire peuvent être augmentés du fait du traitement lui-même ou de sa pathologie cardiaque sous-jacente. INVICORP devra être utilisé avec précaution chez ces patients qui devront envisager une activité sexuelle avec prudence. Si une tachycardie survient, le traitement par INVICORP doit être arrêté.
- Le risque d'un usage abusif doit être pris en compte chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ou d'addiction.
- Pour rappel, INVICORP ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des affections prédisposant à un priapisme (anémie falciforme ou la présence d'un trait drépanocytaire, un myélome multiple ou une leucémie ...) ainsi que chez les patients ayant une déformation anatomique du pénis (angulation pénienne, une fibrose des corps caverneux ou une maladie de Lapeyronie), porteurs d'implants péniers et chez ceux traités par anticoagulant.

¹¹ European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction. 2019..

¹² British Society for Sexual Medicine. Guidelines on the management of erectile dysfunction. Sep 2013. Available at: http://www.bssm.org.uk/downloads/BSSM_ED_Management_Guidelines_2013.pdf.

¹³ AWMSG SECRETARIAT ASSESSMENT REPORT. Aviptadil/phentolamine mesilate (Invicorp®) 25 micrograms/2 mg solution for injection Reference number: 3435 RESUBMISSION.

- INVICORP n'est pas indiqué pour une utilisation concomitante avec d'autres traitements de la dysfonction érectile.

Place d'INVICORP dans le traitement de la dysfonction érectile chez l'adulte

Compte tenu de :

- l'intérêt limité des données d'efficacité d'INVICORP qui proviennent d'analyses multiples et en sous-groupes dans deux études de phase III versus placebo, ce comparateur étant jugé non cliniquement pertinent dans l'indication de l'AMM, y compris dans la sous-population des patients en échec du sildénafil pour lesquels d'autres alternatives sont disponibles ;
- l'intérêt limité d'une étude de phase III 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 ;
- l'absence de donnée comparative versus inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, traitement de 1^{ère} intention de la dysfonction érectile, alors que cette comparaison était réalisable ;
- l'absence de donnée comparative versus l'alprostadil administré en crème ou en bâton pour usage urétral, recommandés en 2^{ème} intention, alors que cette comparaison était également réalisable ;
- l'absence de donnée dans le traitement de la dysfonction érectile d'origine non organique, faisant partie de l'AMM ;
- son profil de tolérance ne permettant pas de le privilégier par rapport à l'alprostadil en injection intracaverneuse en particulier au regard des risques rares mais graves de fibrose pénienne ou de priapisme ;

la Commission considère que la spécialité INVICORP n'a pas de place dans la prise en charge des troubles de la dysfonction érectile au regard des alternatives disponibles.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les troubles de l'érection altèrent de façon marquée la qualité de vie. La sexualité, y compris l'érection, est un processus bio-psycho-social complexe. L'épidémiologie et les étiologies des troubles de la sexualité restent mal connues. Il n'existe pas de critère validé (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 altère de façon marquée la qualité de vie.

► INVICORP est un traitement à visée symptomatique.

► En l'absence de données d'efficacité de bon niveau de preuve versus les alternatives médicamenteuses disponibles et compte tenu de son profil de tolérance en particulier au regard du risque potentiel rare mais grave de fibrose pénienne ou de priapisme, le rapport efficacité/effets indésirables de l'association à dose fixe aviptadil + phentolamine (INVICORP) est mal établi comme traitement de 1^{ère} intention et comme traitement de 2^{ème} intention, y compris 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.

► La spécialité INVICORP n'a pas de place dans la prise en charge des troubles de la dysfonction érectile au regard des alternatives disponibles (cf. paragraphe place dans la stratégie thérapeutique).

► Il existe des alternatives médicamenteuses : inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 oraux (sildénafil, tadalafil, vardénafil) utilisés en 1^{ère} intention, spécialités à base d'alprostadil par voie intra-urétrale ou par voie topique en 2^{ème} intention. Le recours à des moyens non médicamenteux est aussi possible.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'altération de la qualité de vie induite par ce trouble ;
- de sa prévalence ;
- du besoin médical couvert par les alternatives existantes, en 1^{ère} intention comme en 2^{ème} intention ;
- de l'absence de réponse supplémentaire apportée par INVICORP au besoin médical déjà couvert par l'alprostadil en injection intracaverneuse, en crème ou en bâton à usage urétral en l'absence de données démontrant un impact supplémentaire en termes de morbidité ;
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie en l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie ;
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins ;

INVICORP n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INVICORP est insuffisant, au regard des alternatives existantes, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.