

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
18 mars 2015**

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 18 février 2015  
a fait l'objet d'une audition le 18 mars 2015*

**VITAROS 300 µg, crème**

B/4 (CIP : 3400927543876)

**VITAROS 200 µg, crème**

B/4 (CIP : 3400927543357)

Laboratoire MAJORELLE

DCI	Alprostadil
Code ATC	G04BE01 (médicament utilisé dans les troubles de l'érection)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b> <b>Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<b>« Chez les hommes à partir de 18 ans, traitement de la dysfonction érectile définie par l'incapacité à atteindre ou maintenir une érection suffisante du pénis pour permettre une performance sexuelle satisfaisante. »</b>

SMR	<p>Faible en tant que traitement de seconde intention dans le traitement des dysfonctions érectiles d'origine organique visées par la demande de remboursement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- paraplégie et tétraplégie quelle qu'en soit l'origine ;</li> <li>- traumatisme du bassin compliqué de troubles urinaires ;</li> <li>- séquelles de la chirurgie (anévrisme de l'aorte ; prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdominopelvienne ;</li> <li>- séquelles du priapisme ;</li> <li>- neuropathie diabétique avérée ;</li> <li>- sclérose en plaques.</li> </ul>
ASMR	<p>VITAROS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.</p>
Autre	<p>Médicament d'exception</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure décentralisée)	16/12/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	G	Système génito-urinaire et hormone sexuelle
	G04	Médicaments urologiques
	G04B	Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection
	G04BE01	Alprostadil

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription au remboursement de VITAROS, une spécialité par voie topique à base d'alprostadil dans le traitement de la dysfonction érectile.

L'alprostadil est actuellement disponible sous forme injectable pour une administration par voie intra-caverneuse (CAVERJECT, CAVERJECTDUAL, EDEX) ou sous forme de bâton pour usage urétral (MUSE).

La demande d'inscription au remboursement de VITAROS est limitée aux dysfonctions érectiles d'origine organique pour lesquelles les formes intra-caverneuses d'alprostadil sont actuellement remboursables :

- 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 colorectale) ou de la radiothérapie abdominopelvienne ;
- séquelles du priapisme ;
- neuropathie diabétique avérée ;
- sclérose en plaques.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Chez les hommes à partir de 18 ans, traitement de la dysfonction érectile définie par l'incapacité à atteindre ou maintenir une érection suffisante du pénis pour permettre une performance sexuelle satisfaisante. »

## 04 POSOLOGIE

« VITAROS est appliqué à l'extrémité du pénis dans les 5 à 30 minutes précédant une tentative de rapport sexuel.

VITAROS existe en deux dosages de 200 et 300 µg d'alprostadil dans 100 mg de crème.

VITAROS doit être utilisé en fonction de ce qui est nécessaire pour obtenir une érection.

Chaque récipient unidose VITAROS (AccuDose) est à usage unique et doit être éliminé comme il convient après utilisation.

VITAROS doit être conservé au froid (2-8°C). »

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La dysfonction érectile ou trouble de l'érection est défini comme une incapacité persistante à atteindre ou à maintenir une érection suffisante pour permettre une performance sexuelle satisfaisante. Les facteurs de risque sont multiples et intriqués (cf. tableau 1).

La prise en charge thérapeutique nécessite toujours celle des facteurs de risque (hypertension artérielle, diabète, dépression...) qui doit précéder ou accompagner l'utilisation d'un traitement pharmacologique du trouble de l'érection.

Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (IPDE 5) par voie orale (sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil) sont le traitement pharmacologique de première intention des troubles de l'érection<sup>1</sup>.

L'alprostadil administré par voie intra-caverneuse ou en bâton pour usage urétral est utilisé en seconde intention après échec des traitements oraux.

Les alternatives non pharmacologiques sont le dispositif médical VACUUM et les prothèses péniennes posées chirurgicalement.

La Commission de transparence s'est prononcée favorablement pour le remboursement des IPDE 5 (SMR important) et des spécialités à base d'alprostadil par voie intra-caverneuse (SMR modéré) dans les dysfonctions érectiles liées aux pathologies suivantes :

- 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 colorectale) ou de la radiothérapie abdominopelvienne ;
- séquelles du priapisme ;
- neuropathie diabétique avérée ;
- sclérose en plaques.

**Tableau 1. Etiologie des dysfonctions érectiles (d'après Wespes et al.1)**

---

### **Vasculaires**

Maladies cardiovasculaires, hypertension artérielle, diabète, hyperlipidémie, tabac, chirurgie (prostatectomie) ou radiothérapie (pelvienne, rétropéritonéale)

---

### **Neurologiques**

#### **Atteintes neurologiques centrales**

Maladies dégénératives (sclérose en plaques, maladie de Parkinson...), lésions traumatiques de la moelle épinière, accident vasculaire cérébral, tumeur du SNC

#### **Atteintes neurologiques périphériques**

Diabète, insuffisance rénale chronique, polyneuropathie, chirurgie (pelvienne, rétropéritonéale, prostatectomie, chirurgie colorectale...)

---

### **Endocriniennes**

Hypogonadisme, hyperprolactinémie, hyper ou hypothyroïdie, hypercorticisme,

---

### **Iatrogènes**

Antihypertenseurs, psychotropes, hormones (anti-androgènes, stéroïdes anabolisants), alcool, opiacés, cocaïne

---

### **Anatomiques**

Hypospadias, epispadias, micropénis, courbure congénitale du pénis, maladie de La Peyronie

---

### **Psychogènes**

---

<sup>1</sup> Wespes et al. Guidelines on male sexual dysfunction. European association of urology 2013. [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs de VITAROS sont les traitements pharmacologiques des troubles de l'érection (cf. tableau 2) :

- les IPDE 5 par voie orale (non remboursés) ;
- l'alprostadil administré par voie intra-caverneuse (CAVERJECT, CAVERJECTDUAL, EDEX) ou intra-urétral (MUSE, non remboursable).

**Tableau 2. Traitements pharmacologiques spécifiques des troubles de l'érection.**

DCI Spécialité Laboratoire	Voie d'administration	Date de l'avis CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/non
<b>Inhibiteurs de phosphodiesterase</b>					
VIAGRA (sildénafil) Pfizer	PO	06/12/2000 (Inscription)	Important*	Non évalué	non
CIALIS (tadalafil) Lilly	PO	02/03/2005 (Inscription)	Important*	Pas d'ASMR	non
LEVITRA (vardénafil) Bayer Santé	PO	07/05/2003 (Inscription)	Important*	Pas d'ASMR	non
SPEDRA (avanafil) Menarini	PO	Non évalué	Sans objet	Sans objet	non
<b>Prostaglandine E1</b>					
EDEX (alprostadil) UCB Pharma	Intra-caverneuse	20/10/2010 (RI)	Modéré*	Non évalué	oui
CAVERJECT (alprostadil) Pfizer	Intra-caverneuse	19/03/2014 (RI)	Modéré*	Non évalué	oui
CAVERJECTDUAL (alprostadil) Pfizer	Intra-caverneuse	19/03/2014 (RI)	Modéré*	Pas d'ASMR	oui
MUSE (alprostadil) Meda Pharma	Intra-urétrale	Non évalué	Sans objet	Sans objet	non

PO : per os

\* dans les dysfonctions érectiles liées aux pathologies suivantes :

- 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 colorectale) ou de la radiothérapie abdominopelvienne ;
- séquelles du priapisme ;
- neuropathie diabétique avérée ;
- sclérose en plaques.

### 06.2 Autres technologies

Le dispositif médical VACUUM.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de VITAROS sont les traitements pharmacologiques des troubles de l'érection.**

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 07.1 Efficacité

Le dossier du laboratoire repose sur deux études de phase III randomisées en double aveugle (MED 2000-004 et MED 2000-005) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de VITAROS comparativement au placebo sur une période de 12 semaines chez des patients souffrant de dysfonction érectile.

A l'issue des études MED 2000-004 et MED 2000-005, les patients avaient la possibilité de participer à une phase d'extension en ouvert de 12 mois dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long de terme de VITAROS (MED 2000-006).

Trois autres études déposées par le laboratoire ont été prises en compte mais ne seront pas détaillées dans cet avis :

- deux études de phase II randomisées en double aveugle (MED 2000-002A [142 patients] et MED 2000-007 [27 patients]) ayant évalué l'effet dose-réponse de VITAROS comparativement au placebo chez des patients souffrant de dysfonction érectile ;
- une étude randomisée en ouvert d'hémodynamie (étude NM-AP-42A [87 patients]) ayant comparé les changements hémodynamiques péniers après l'administration de plusieurs dosages de VITAROS et MUSE chez des patients souffrant de dysfonction érectile légère à modérée.

#### 7.1.1 Méthodologie des études MED 2000-004 et MED 2000-005

Les études MED 2000-004 et MED 2000-005 reposent sur un protocole identique. Il s'agit de deux études multicentriques randomisées en double aveugle de supériorité versus placebo réalisées aux Etats-Unis.

L'objectif principal était d'évaluer sur 12 semaines l'efficacité et la tolérance de l'alprostadil sous forme topique comparativement au placebo chez des patients ayant une dysfonction érectile.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Hommes d'au moins 21 ans ;
- Avoir une dysfonction érectile depuis au moins 3 mois et un score inférieur ou égal à 25 dans le domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF<sup>2</sup> au moment de la randomisation.

Les patients ont été randomisés en quatre groupes : placebo, alprostadil 100, 200 et 300 µg par voie topique.

La première dose d'alprostadil était administrée au centre investigateur afin de tester la tolérance. Vingt-quatre doses supplémentaires étaient dispensées au cours des 12 semaines de l'étude.

Les trois critères principaux étaient :

- La variation moyenne de la fonction érectile évaluée par le questionnaire IIEF entre l'inclusion et la visite finale ;
- La variation moyenne du pourcentage de réponse positive au questionnaire SEP<sup>3</sup> sur le succès de la pénétration vaginale (question 3) entre l'inclusion et la visite finale ;

---

<sup>2</sup> Le questionnaire IIEF (international index of erectile function) est un auto-questionnaire évaluant plusieurs aspects de la sexualité masculine répartis en 4 domaines : la fonction érectile, le désir, l'orgasme, la satisfaction. L'interprétation des scores du domaine fonction érectile est la suivante : 26 à 30 = Absence de dysfonction érectile (DE) / 22 à 25 = DE légère / 17 à 21 = DE légère à modérée / 11 à 16 = DE modérée / 6 à 10 = DE sévère / 0 à 5 = ininterprétable.

<sup>3</sup> Le questionnaire SEP (sexual encounter profile) est un auto-questionnaire renseigné par le patient après une tentative de rapport sexuel. Il comprend six questions : 1) y a-t-il eu rapport sexuel 2) avez-vous eu une érection (même incomplète) 3) avez-vous pu introduire votre pénis dans le vagin 4) avez-vous pu maintenir l'érection jusqu'à l'éjaculation 5) avez-vous été satisfait de votre érection 6) avez-vous été satisfait de votre rapport sexuel en général.

- La variation moyenne du pourcentage de réponse positive au questionnaire SEP3 sur le succès de l'éjaculation (question 4) entre l'inclusion et la visite finale.

L'analyse statistique des critères principaux était basée sur une analyse de covariance (ANCOVA) ajustée sur le score de fonction érectile IIEF à l'inclusion et le centre investigateur.

Les critères secondaires incluaient :

- Le score total obtenu dans tous les domaines du questionnaire IIEF ;
- Les questions 1, 2, 5, 6 de la SEP3 ;
- L'auto-évaluation par le patient de son érection.

Le nombre de sujets nécessaire a été calculé à 160 par groupe basé sur les résultats observés dans deux études de phase II (MED 99-002A et MED 2000-002A) avec une puissance au moins égale à 95 % et un risque  $\alpha$  de 0,05. Les données utilisées pour le calcul sont précisées dans le tableau 3.

**Tableau 3. Données utilisées pour le calcul du nombre de sujets nécessaires**

Critère d'efficacité	Moyenne du placebo	Moyenne des groupes alprostadil	Ecart-type	Puissance
Question 3 du SEP	42 %	57 %	36 %	98 %
Question 4 du SEP	27 %	42 %	36 %	98 %
Fonction érectile sur le questionnaire IIEF	1	4	7,38	97 %

### 7.1.2 Résultats de l'étude MED 2000-004

Au total, 878 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 712 (81 %) ont terminé l'étude.

#### Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 61 ans (écart-type [ET] : 0,3). Une dysfonction érectile était présente depuis plus d'un an chez 94 % des patients.

L'étude a inclus 195 patients atteints de diabète (22 %), 414 patients atteints d'hypertension artérielle (47 %), 264 patients ayant une maladie cardiaque [sans précision] (30 %), 111 patients ayant subi une prostatectomie (13 %) et 147 patients en échec de traitement par le sildénafil (17 %).

#### Critère principal

Une amélioration du score de fonction érectile du questionnaire IIEF entre l'inclusion et la fin de l'étude a été observée dans les groupes alprostadil 100, 200 et 300  $\mu$ g comparativement au placebo (cf. tableau 4).

**Tableau 4. Variation du score de fonction érectile du questionnaire IIEF (population ITT)**

	placebo	Alpro. 100 $\mu$ g	Alpro. 200 $\mu$ g	Alpro. 300 $\mu$ g
n*	206	211	208	216
Score moyen à l'inclusion	14,1	13,5	13,5	13,5
Score moyen final	13,6	15,3	16,1	16,7
Différence entre les MMC <sup>§</sup> (EC)	- 0,5 (0,5)	1,7 (0,5)	2,5 (0,5)	3,1 (0,5)
Différence médiane	0,0	1,0	2,0	2,5
Minimum – maximum	- 22 à 21	- 19 à 23	- 19 à 24	- 19 à 24
p versus placebo		0,001	< 0,001	< 0,001

\* nombre de patients pour lesquels au moins une évaluation du questionnaire IIEF était disponible.

§ différence entre les moyennes des moindres carrés basée sur un modèle ANCOVA.

Alpro. : alprostadil

Une amélioration du pourcentage de succès de la pénétration vaginale et de l'éjaculation (questions 3 et 4 du questionnaire SEP) a été observée dans les groupes alprostadil 100, 200 et 300 µg comparativement au placebo (cf. tableau 5 et 6).

**Tableau 5. Evolution du pourcentage de succès de pénétration vaginale (population ITT)**

	placebo	Alpro. 100 µg	Alpro. 200 µg	Alpro. 300 µg
n*	209	209	211	211
Score moyen à l'inclusion	57,3	52,6	52,7	49,9
Score moyen final	51,3	56,4	58,6	59,6
Différence entre les MMC <sup>§</sup> (EC)	- 6,3 (2,4)	3,8 (2,4)	5,4 (2,4)	8,7 (2,4)
p versus placebo		0,004	< 0,001	< 0,001

\* nombre de patients pour lesquels au moins une évaluation du questionnaire SEP était disponible.

§ différence entre les moyennes des moindres carrés basée sur un modèle ANCOVA.

**Tableau 6. Evolution du pourcentage d'éjaculation (population ITT)**

	placebo	Alpro. 100 µg	Alpro. 200 µg	Alpro. 300 µg
n*	209	209	211	211
Score moyen à l'inclusion	31,9	31,5	28,1	26,6
Score moyen final	31,6	38,1	43,5	39,0
Différence entre les MMC <sup>§</sup> (EC)	- 0,8 (2,4)	6,1 (2,4)	14,8 (2,4)	11,6 (2,4)
p versus placebo		0,04	< 0,001	< 0,001

\* nombre de patients pour lesquels au moins une évaluation du questionnaire SEP était disponible.

§ différence entre les moyennes des moindres carrés basée sur un modèle ANCOVA.

### 7.1.3 Résultats de l'étude MED 2000-005

Au total, 854 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 695 (81 %) ont terminé l'étude.

#### Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 60 ans (écart-type [ET] : 0,3). Une dysfonction érectile était présente depuis plus d'un an chez 95 % des patients.

L'étude a inclus 187 patients atteints de diabète (22 %), 369 patients atteints d'hypertension artérielle (43 %), 239 patients ayant une maladie cardiaque [sans précision] (28 %), 109 patients ayant subi une prostatectomie (13 %) et 178 patients en échec de traitement par le sildénafil (21 %).

#### Critère principal

Une amélioration du score de fonction érectile du questionnaire IIEF entre l'inclusion et la fin de l'étude a été observée dans les groupes alprostadil 100, 200 et 300 µg comparativement au placebo (cf. tableau 7).

**Tableau 7. Variation du score de fonction érectile du questionnaire IIEF (population ITT)**

	placebo	Alpro. 100 µg	Alpro. 200 µg	Alpro. 300 µg
n*	202	210	197	201
Score moyen à l'inclusion	14,0	13,8	13,8	13,8
Score moyen final	13,1	15,3	16,1	15,4
Différence entre les MMC <sup>§</sup> (EC)	- 0,9 (0,5)	1,4 (0,5)	2,4 (0,5)	1,7 (0,5)
Différence médiane	0,0	1,0	2,0	1,0
Minimum – maximum	- 21 à 16	- 22 à 21	- 18 à 19	- 18 à 23
p versus placebo		0,001	< 0,001	< 0,001

\* nombre de patients pour lesquels au moins une évaluation du questionnaire IIEF était disponible.

§ différence entre les moyennes des moindres carrés basée sur un modèle ANCOVA.

Une amélioration du pourcentage de succès de la pénétration vaginale et de l'éjaculation (questions 3 et 4 du questionnaire SEP) a été observée dans les groupes alprostadil 100, 200 et 300 µg comparativement au placebo (cf. tableau 8 et 9).

**Tableau 8. Evolution du pourcentage de succès de pénétration vaginale (population ITT)**

	placebo	Alpro. 100 µg	Alpro. 200 µg	Alpro. 300 µg
n*	202	209	199	199
Score moyen à l'inclusion	54,4	54,3	53,1	49,9
Score moyen final	51,2	56,7	57,7	55,3
Différence entre les MMC <sup>§</sup> (EC)	- 2,6 (2,3)	2,5 (2,2)	4,6 (2,3)	5,4 (2,3)
p versus placebo		0,1	0,02	0,01

\* nombre de patients pour lesquels au moins une évaluation du questionnaire SEP était disponible.

§ différence entre les moyennes des moindres carrés basée sur un modèle ANCOVA.

**Tableau 9. Evolution du pourcentage d'éjaculation (population ITT)**

	placebo	Alpro. 100 µg	Alpro. 200 µg	Alpro. 300 µg
n*	201	209	199	199
Score moyen à l'inclusion	26,9	31,1	27,1	31,1
Score moyen final	28,9	39,6	40,2	38,0
Différence entre les MMC <sup>§</sup> (EC)	1,6 (2,2)	7,8 (2,2)	12,8 (2,2)	6,5 (2,2)
p versus placebo		0,04	< 0,001	0,11

\* nombre de patients pour lesquels au moins une évaluation du questionnaire SEP était disponible.

§ différence entre les moyennes des moindres carrés basée sur un modèle ANCOVA.

## 7.1.4 Analyses post-hoc

### 7.1.4.1 Pourcentage de réponse

Une analyse post-hoc groupée des études MED 2000-004 et MED 2000-05 a été réalisée afin d'évaluer le pourcentage de succès défini comme le pourcentage de patients avec une amélioration du score de fonction érectile IIEF d'au moins 3 points.

Le pourcentage de patients dont le score de fonction érectile IIEF s'est amélioré d'au moins 3 points a été de 53,4 % chez les patients traités par alprostadil 200 et 300 µg comparativement à 32,7 % chez les patients ayant reçu un placebo ( $p < 0,0001$ ).

### 7.1.4.2 Populations visées par la demande de remboursement

Une analyse post-hoc groupée des études MED 2000-004 et MED 2000-005 a été réalisée dans quatre populations visées par la demande de remboursement<sup>4</sup> :

- 1) Antécédents de cancer de la prostate (n = 153) ;
- 2) Traumatismes du bassin (n = 179) ;
- 3) Antécédents de cancers de la vessie ou colorectal (n = 61) ;
- 4) Neuropathies diabétiques (n = 31).

Une efficacité de l'alprostadil versus placebo (test de Student) sur la variation de la fonction érectile du questionnaire IIEF a été observée dans les quatre sous-groupes. Les résultats sur le succès de la pénétration (question 3 du questionnaire SEP) et le succès de l'éjaculation (question 4 du questionnaire SEP) étaient plus hétérogènes et difficiles à interpréter compte-tenu des faibles effectifs dans chaque groupe en particulier dans les sous-groupes 3) et 4).

Quelques patients atteints d'un anévrisme de l'aorte (n = 12) ont été inclus dans les études MED 2000-004 et MED 2000-005. Les effectifs étaient trop faibles pour effectuer une analyse

<sup>4</sup> L'analyse a concerné les groupes VITAROS 200 et 300 µg (dosages de l'AMM).

statistique. Aucune donnée n'est disponible chez des patients souffrant de paraplégie/tétraplégie, de sclérose en plaques ou de séquelle de priapisme.

### 7.1.4.3 Patients non répondeurs au sildénafil

Une analyse post-hoc groupée des études MED 2000-004 et MED 2000-005 a été réalisée chez les patients considérés comme non répondeurs au sildénafil (n = 220). Une amélioration du score de fonction érectile du questionnaire IIEF entre l'inclusion et la fin de l'étude a été observée avec une différence versus placebo de + 2,7 points (p < 0,008) pour l'alprostadil 200 µg et +2,6 points (p < 0,03) pour l'alprostadil 300 µg. Une amélioration supérieure à 3 points a été obtenue pour 45,8 % des patients traités par alprostadil 200 ou 300 µg versus 25,6 % dans le groupe placebo (p = 0,013).

## 07.2 Effets indésirables

### 7.2.1 Données issues des études cliniques MED 2000-004 et 2000-005

Au total, 1 298 patients ont reçu de l'alprostadil à la dose de 100, 200 ou 300 µg dans le cadre des études MED 2000-004 et 2000-005. Le nombre médian d'applications par patient était compris entre 16 et 20 sur une période de 12 semaines (minimum : 1 ; maximum : 28).

L'incidence des événements indésirables a été de 37 % (162/434) dans le groupe placebo, 54 % (233/434) dans le groupe alprostadil 100 µg, 57 % (246/430) dans le groupe 200 µg et 58 % (253/434) dans le groupe alprostadil 300 µg. Au total, 46 patients (4 %) ont interrompu l'étude en raison d'un effet indésirable.

#### Réactions locales

L'incidence des réactions urogénitales a été de 36 % (157/434) dans le groupe alprostadil 100 µg, 42 % (180/430) dans le groupe 200 µg et 43 % (186/434) dans le groupe 300 µg versus 13 % (57/434) dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement d'une sensation de chaleur ou de brûlure dans le pénis, d'une douleur ou d'un érythème pénien dont l'incidence augmentait avec la dose d'alprostadil administrée (cf. tableau 9).

#### Evénements chez la partenaire

L'incidence des réactions vaginales locales chez la partenaire a été de 4 % (15/434) dans le groupe placebo, 5 % (22/434) dans le groupe alprostadil 100 µg, 9 % (37/430) dans le groupe 200 µg et 7 % (30/434) dans le groupe 300 µg. Il s'agissait principalement de brûlures vaginales d'intensité légère à modérée.

#### Evénements vasculaires

Une hypotension a été rapportée chez 4 patients (3 patients des groupes alprostadil et 1 patient des groupes placebo). Une sensation vertigineuse a été rapportée chez 17 patients sans différence entre les groupes alprostadil et placebo.

#### Priapisme

Une érection se prolongeant plus de 4 heures a été observée chez 1 patient dans l'étude MED 2000-005.

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

## 7.2.2 Données issues de l'étude MED 2000-006

L'étude MED 2000-006 est une étude d'extension en ouvert de 12 mois visant à évaluer la tolérance à long terme de l'alprostadil par voie topique.

Au total, 1 162 patients ont été inclus (999 patients des études MED 2000-004 et MED 2000-005 et 163 nouveaux patients).

Aucun événement indésirable nouveau n'a été identifié.

## 07.3 Résumé & discussion

Deux études (MED 2000-004, 878 patients ; MED 2000-005, 854 patients) randomisées en double aveugle ont comparé VITAROS aux doses de 100, 200 et 300 µg au placebo pendant 12 semaines chez des patients atteints de dysfonction érectile d'étiologies diverses, incluant des dysfonctions érectiles secondaires à des maladies organiques ou en échec à un traitement par le sildénafil.

Dans les deux études, le score de fonction érectile du questionnaire IIEF a été statistiquement amélioré dans les groupes VITAROS 200 et 300 µg (dosages de l'AMM) comparativement au placebo :

- + 2,5 points et + 3,1 points dans les groupes alprostadil 200 et 300 µg versus - 0,5 point dans le groupe placebo dans l'étude MED 2000-004 ;
- + 2,4 points et + 1,7 points dans les groupes alprostadil 200 et 300 µg versus - 0,9 point dans le groupe placebo dans l'étude MED 2000-005.

La différence entre VITAROS 200 ou 300 µg et le placebo bien que statistiquement significative est faible. Il n'y a pas de consensus strict permettant de définir la pertinence clinique de cette différence<sup>5</sup>. Cependant, il est communément admis qu'une variation de + 3 à + 4 points par rapport aux scores initiaux est nécessaire pour être significative pour le patient et que la variation nécessaire est d'autant plus grande que la dysfonction érectile est sévère.

Dans l'analyse post-hoc groupée des deux études MED 2000-004 et MED 2000-005, le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration de +3 points du score IIEF a été de 53,4 % dans les groupes VITAROS 200 et 300 µg versus 32,7 % dans les groupes placebo

Une augmentation du pourcentage de succès de la pénétration vaginale et de l'éjaculation (questions 3 et 4 du questionnaire SEP) a également été observée dans les groupes VITAROS comparativement au placebo. L'effet de VITAROS apparaît également faible comparativement au placebo.

La Commission de la transparence regrette l'absence d'étude versus un traitement actif de la dysfonction érectile, en particulier les IPDE 5.

Une analyse post-hoc groupée des études MED 2000-004 et MED 2000-005 a été réalisée dans quatre sous-groupes de patients correspondant à des populations pour lesquelles l'inscription au remboursement est sollicitée (antécédents de cancer de la prostate, traumatismes du bassin, antécédents de cancer de la vessie ou colorectal, neuropathies diabétiques). Une efficacité de l'alprostadil versus placebo sur l'amélioration de la fonction érectile au questionnaire IIEF a été observée dans les quatre sous-groupes. Les résultats sur le succès de la pénétration (question 3 du SEP) et le succès de l'éjaculation (question 4 du SEP) étaient hétérogènes. L'interprétation de ces résultats exploratoires doit rester prudente.

Une analyse post-hoc chez les patients considérés comme non répondants au VIAGRA a également été réalisée et a montré une efficacité de l'alprostadil versus placebo sur l'amélioration de la fonction érectile au questionnaire IIEF. Une amélioration supérieure à 3 points a été obtenue

<sup>5</sup> Rosen RC. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-30.

pour 45,8 % des patients traités par alprostadil 200 ou 300 µg versus 25,6 % dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une réaction urogénitale locale transitoire (sensation de chaleur ou de brûlure dans le pénis, douleur ou érythème pénien chez 36 % à 43 % des patients) et une réaction vaginale locale chez la partenaire (5 % à 9 %). Un cas de priapisme a été rapporté.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE1

---

Les IPDE 5 par voie orale (sildéfaniil, tadalafil, vardénafil, avanafil) sont le traitement pharmacologique de première intention des troubles de l'érection.

L'alprostadil administré par voie intra-caverneuse ou en bâton pour usage urétral est utilisé en seconde intention après échec des traitements oraux.

Les alternatives non médicamenteuses sont le dispositif médical VACUUM et en dernier recours, les prothèses péniennes posées chirurgicalement.

**VITAROS est une alternative aux spécialités à base d'alprostadil administrées par voie intra-caverneuse en cas d'échec ou de contre-indication aux IPDE 5.**

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 09.1 Service Médical Rendu

► La dysfonction érectile ou trouble de l'érection est un symptôme défini comme une incapacité persistante à atteindre ou à maintenir une érection suffisante pour permettre une performance sexuelle satisfaisante. Les facteurs de risque sont multiples et intriqués : les maladies cardiovasculaires, les atteintes neurologiques centrales (sclérose en plaques, lésions traumatiques de la moelle épinière, maladie de Parkinson...) ou des terminaisons nerveuses (diabète). Il peut altérer la qualité de vie des patients qui en sont atteints.

► VITAROS en application locale est un traitement symptomatique de la dysfonction érectile d'origine organique.

► Considérant les données d'efficacité et de tolérance, le rapport efficacité/effets indésirable est faible.

► Il existe des alternatives médicamenteuses et prises en charge : les autres spécialités à base d'alprostadil administrées par voie intra-caverneuse ou intra-urétrale.

► VITAROS est un traitement de seconde intention en cas d'échec ou de contre-indication aux IPDE5.

#### ► *Intérêt de santé publique*

Le poids sur la santé publique de la dysfonction érectile liée à une pathologie organique ou à un acte chirurgical est modéré du fait de sa fréquence supposée et de son impact sur la qualité de vie des patients. La prise en charge de la dysfonction érectile ne représente pas un besoin de santé publique.

Le besoin thérapeutique est couvert par les traitements déjà existants (IPDE 5, alprostadil par voie intra-caverneuse ou intra-urétrale, dispositif médical VACUUM).

Au vu des données disponibles versus placebo et en l'absence de données comparatives par rapport aux traitements médicamenteux existants, en particulier les IPDE 5, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de VITAROS sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités. Il n'est pas attendu d'impact pour VITAROS sur l'organisation des soins.

Au total, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de VITAROS sur la santé publique dans cette indication.

La Commission considère que le service médical rendu par VITAROS est faible en tant que traitement de seconde intention dans le traitement des dysfonctions érectiles d'origine organique visées par la demande de remboursement :

- 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 colorectale) ou de la radiothérapie abdominopelvienne ;
- séquelles du priapisme ;
- neuropathie diabétique avérée ;
- sclérose en plaques.

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

VITAROS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

## 09.3 Population cible

En 2014, il y a eu 1 012 563 boîtes de spécialités à base d'alprostadil administré par voie intracaverneuse remboursées par l'assurance maladie<sup>6</sup>. Les indications remboursables de ces spécialités sont identiques à celles de VITAROS.

La population cible de VITAROS correspond à celle des spécialités à base d'alprostadil soit environ 1 million de boîtes par an.

# 010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Taux de remboursement proposé : 15 %

### ► Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception

---

<sup>6</sup> Datamart agrégé sur les actes de pharmacie issus de l'entrepôt SNIIRAM (requête effectuée le 04/02/2015)