

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
8 février 2017***Date d'examen par la Commission : 8 février 2017****sildénafil*****CETINOR 50 mg, comprimé pelliculé**

B/4 (CIP : 34009 300 740 3 9)

B/8 (CIP : 34009 300 740 5 3)

B/12 (CIP : 34009 300 740 6 0)

B/24 (CIP : 34009 300 740 7 7)

CETINOR 100 mg, comprimé pelliculé

B/4 (CIP : 34009 300 741 1 4)

B/8 (CIP : 34009 300 741 2 1)

B/12 (CIP : 34009 300 741 3 8)

B/24 (CIP : 34009 300 741 4 5)

Laboratoire NEXMED PHARMA

Code ATC	G04BE03 (Médicament utilisé dans les troubles de l'érection)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« CETINOR est indiqué 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 CETINOR soit efficace. »

SMR	<p>Important uniquement chez les hommes adultes ayant des troubles de l'érection liés à l'une des pathologies suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>et chez ceux ayant un trouble de l'érection dû à un traitement au long cours par un antipsychotique.</p> <p>Dans les autres situations de l'AMM : insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	Ces spécialités sont des génériques qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux princeps.
ISP	CETINOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des patients ayant des troubles de la fonction érectile.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention.
Recommandations	Médicament d'exception.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 26/10/2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 G Système génito-urinaire et hormone sexuelle G04 Médicaments urologiques G04B Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection G04BE03 sildénafil

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de prise en charge en ville et à l'hôpital des spécialités CETINOR 50 et 100 mg, comprimés qui sont génériques des spécialités VIAGRA 50 et 100 mg, comprimés.

Bien que CETINOR ait l'AMM chez l'homme dans le traitement des troubles de l'érection, la demande d'inscription concerne 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.

Bien que CETINOR soit un générique de VIAGRA, la demande d'examen se justifie par l'absence de prise en charge par la collectivité nationale des spécialités VIAGRA et par le fait que le dernier avis de la Commission rendu pour VIAGRA date du 06 décembre 2000. Dans cet avis, la Commission avait accordé un SMR important chez les hommes adultes ayant des troubles de l'érection dus à une atteinte organique définie et grave. Aucun niveau d'ASMR n'avait été précisé « en l'absence de données comparatives dans les pathologies retenues pour la demande d'inscription. »

La Commission a aussi examiné la demande d'inscription dans cette indication pour deux autres spécialités de la même classe pharmacothérapeutique (IPDE-5) à base de tadalafil et de vardénafil. Elle a conclu à un SMR important et une ASMR V par rapport à VIAGRA chez les hommes adultes ayant des troubles de l'érection dus à une atteinte organique définie et grave (telle que définies dans l'avis pour VIAGRA).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« CETINOR est indiqué 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 CETINOR soit efficace. »

04 POSOLOGIE

« Utilisation chez l'adulte : la dose recommandée est de 50 mg à prendre selon les besoins, environ une heure avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg ou réduite à 25 mg. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence maximale d'utilisation est d'une fois par jour. »

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 troubles de l'érection (troubles érectiles « symptôme » d'un problème psychologique ou psychiatrique¹).

Lors des précédentes évaluations, la Commission a proposé un classement des patients souffrant de 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 1^{ère} intention aux médicaments 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 2^{ème} intention. 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 est donc déjà couvert.

¹ Cf. Avis de la Commission du 02/03/2005 pour les spécialités CIALIS.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT\$ 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) :						
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) :						
CAVERJECT (alprostadil) <i>Pfizer</i>	Non	Induction pharmacologique de l'érection.	19/03/2014	Modéré	ASMR V	Oui (Remb Soc 30%)*
CAVERJECTDUAL (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	Oui
VITAROS (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 (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 péniens mis en place chirurgicale dans chaque corps caverneux (érection mécanique). Les implants péniens 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 cités dans le tableau ci-dessus, en particulier les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Italie	Oui	Chez les patients ayant une lésion temporaire ou permanente de la moelle épinière ou du plexus pelvien.
Royaume-Uni	Oui	Patient diabétique, atteint de sclérose en plaques, maladie de Parkinson, poliomyélite, de cancer de la prostate, lésion pelvienne grave, trouble neurologique monogénique, spina bifida, blessés médullaires, insuffisants rénaux traités par dialyse, séquelles de chirurgie (prostatectomie, chirurgie pelvienne, transplantation rénale).
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.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les spécialités CETINOR 50 et 100 mg, comprimés ont obtenu une AMM par procédure nationale sous le statut de médicament générique. Leur évaluation clinique ne repose que sur la démonstration de la bioéquivalence par rapport aux spécialités princeps à base de sildénafil (VIAGRA 50 et 100 mg, comprimés). Néanmoins, des données cliniques d'efficacité et de tolérance issues de la bibliographie internationale sont présentées par le laboratoire.

Le laboratoire a également présenté les résultats de nouvelles études cliniques comparatives et randomisées ayant évalué l'efficacité du sildénafil (25 à 100 mg/j) en comparaison au placebo ou à un comparateur actif (autre IPDE-5 ou alprostadil).

La demande d'inscription de CETINOR ne concernant que les sous-populations de patients ayant un trouble de l'érection telles que définies pour les autres spécialités à base d'un IPDE-5 déjà examinées par la Commission, seules les données cliniques d'efficacité en rapport avec ces situations sont prises en compte.

08.1 Efficacité

8.1.1 Nouvelles données cliniques d'efficacité

▸ Etudes comparatives, randomisées, sildénafil versus placebo

Rappel des données comparatives versus placebo déjà examinées par la Commission pour la spécialité VIAGRA² :

« Les critères principaux d'efficacité ont été les scores des réponses des patients aux questions 3 (obtention d'une érection) et 4 (maintien d'une érection) de l'IIEF (Index International de la Fonction Erectile³).

Dans les essais cliniques versés à l'AMM, le sildénafil a été administré à plus de 3 000 patients âgés de 19 à 87 ans. Les groupes de patients suivants étaient représentés : personnes âgées (21%), hypertendus (24%), diabète sucré (16%), cardiopathie ischémique et autres maladies cardiovasculaires (14%), d'hyperlipidémie (14%), lésion de la moelle épinière (6%), dépression

² Cf. avis de la Commission du 20/12/2000 pour VIAGRA 25, 50 et 100 mg, comprimés.

³ Ces questions étaient cotées de 0 à 5 : 0 = aucune activité ; 1 = presque jamais ou jamais ; 2 = rarement ; 3 = parfois ; 4 = le plus souvent ; 5 = presque toujours ou toujours.

(5%), résection transurétrale de la prostate (5%), prostatectomie radicale (4%). Dans les études à dose fixe, la proportion des patients signalant une amélioration était de 62% (25 mg), 74% (50 mg) et 82% (100 mg) contre 25% chez les patients recevant un placebo. Dans les études cliniques, le taux d'interruption du traitement sildénafil était faible et similaire à celui observé dans celui du groupe placebo. En cumulant toutes les études, la proportion de patients sous sildénafil signalant une amélioration était (par population) de 84% (troubles érectiles psychogènes), 83% (lésion de la moelle épinière), 77% (troubles érectiles mixtes), 75% (dépression), 69% (cardiopathie ischémique), 68% (troubles érectiles organiques), 68% (hypertendus), 67% (personnes âgées), 61% (résection transurétrale de la prostate), 59% (diabète sucré), 43% (prostatectomie radicale). L'efficacité et la tolérance du sildénafil se maintenaient dans les études à long terme.

Sept études post AMM ont été réalisées pour étudier l'efficacité et la tolérance de VIAGRA sur la dysfonction érectile dans des populations particulières. La posologie de sildénafil, initialement de 50 mg, pouvait être portée à 25 ou 100 mg en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Parmi ces études, trois sont réalisées en aveugle versus placebo. Seules deux études sont retenues (la troisième étude a inclus essentiellement des hypertendus, patients non retenus dans les recommandations de la Commission de la Transparence). A la lumière des études post AMM, le sildénafil permet l'obtention et le maintien d'une érection plus fréquemment qu'un placebo, on peut noter cependant que les résultats les moins probants sont observés chez le diabétique. De plus, l'absence de données sur les caractéristiques des patients ne permet pas de préciser l'efficacité du sildénafil dans ces populations. »

Nouvelles données versus placebo présentées par le laboratoire

Le laboratoire fait état de nouvelles études ayant comparé l'efficacité du sildénafil à celle d'un placebo chez des patients ayant une dysfonction érectile et une des pathologies suivantes : sclérose en plaques⁴, diabète^{5,6,7,8}, séquelles de chirurgie chez des patients atteints de cancer de la prostate et ayant subi une prostatectomie⁹ ou chez des patients ayant subi une exérèse colorectale¹⁰, para- ou une tétraplégie¹¹ et après radiothérapie pour cancer de la prostate^{12,13}. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

⁴ Safarinejad MR. Evaluation of the Safety and Efficacy of Sildenafil Citrate for Erectile Dysfunction in Men With Multiple Sclerosis: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study. *J Urol.* 2009;181:252-8.

⁵ Boulton AJ, Selam JL, Sweeney M, Ziegler D. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44:1296-301.

⁶ Escobar-Jiménez F; Grupo de Estudio Español sobre Sildenafil. Efficacy and safety of sildenafil in men with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Med Clin (Barc)* 2002;29;119:121-4.

⁷ Stuckey BG et al. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:279-84.

⁸ Safarinejad MR. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men: a randomized double-blind and placebo-controlled study. *J Diabetes Complications* 2004 ;18:205-10.

⁹ Padma-Nathan H et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J of Impotence Research* 2008;20:479-486.

¹⁰ Lindsey I, George B, Kettlewell M, Mortensen N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sildenafil (Viagra) for erectile dysfunction after rectal excision for cancer and inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2002;45:727-32.

¹¹ Ergin S et al. A placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose, two-way crossover study to evaluate the efficacy and safety of sildenafil in men with traumatic spinal cord injury and erectile dysfunction. *J Spinal Cord Med* 2008;31:522-31.

¹² Incrocci L et al. Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;51:1190-1195.

¹³ Harrington C, Campbell G, Wynne C, Atkinson C. Randomised, placebo-controlled, crossover trial of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction following external beam radiation treatment of prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54:224-8.

▸ **Études comparatives, randomisées, sildénafile versus comparateur actif**

Lors de l'examen de VIAGRA, on ne disposait pas d'étude ayant comparé le sildénafile à un autre comparateur actif. Des nouvelles données ont été examinées à l'occasion de l'examen de LEVITRA (vardénafile) en 2003 et de CIALIS (tadafile) en 2005, autres spécialités à base d'un IPDE-5.

Rappel des données versus comparateur actif déjà examinées par la Commission

Lors de l'examen par la Commission en 2003 de LEVITRA (vardénafile), une étude randomisée, double aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du vardénafile (5, 10 et 20 mg) à celle du placebo et secondairement à celle du sildénafile (VIAGRA 50 mg) chez des patients ayant des troubles de l'érection. Ces données ont montré que le vardénafile et le sildénafile ont démontré une efficacité supérieure par rapport au placebo. Aucune étude n'était disponible dans les sous-populations de patients ayant des troubles de l'érection liés de manière causale à une atteinte organique définie et grave.

Lors de l'examen par la Commission en 2005 de CIALIS (tadafile), trois études ayant comparé l'efficacité et la tolérance du tadafile à celles du sildénafile ont été analysées. Les conclusions étaient les suivantes :

- Une étude (LVBO) n'a pas été prise en compte car la posologie utilisée (5 à 10 mg) ne correspondait pas à celle recommandée par l'AMM (comprimé non sécable). Selon l'EPAR, dans cette étude bien conçue méthodologiquement, le tadafile 5 à 10 mg a été supérieur au placebo, mais il n'a pas atteint le seuil de non infériorité par rapport au sildénafile 50 et 100 mg.
- Une étude (LVCY) croisée, double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'établir la non infériorité du tadafile 20 mg par rapport au sildénafile 50 et 100 mg, pendant 10 semaines chez 91 patients. Selon l'EPAR, cette étude n'a pas démontré la non-infériorité du tadafile par rapport au sildénafile en raison du non-respect du RCP quant à l'administration du sildénafile et de la forte proportion de patients inclus ayant eu une dysfonction érectile (DE), voire pas de DE.
- Une étude, croisée, randomisée, simple aveugle, a comparé l'efficacité du tadafile 10 mg à celle du sildénafile 50 mg, jusqu'à 36 heures après la prise, pendant une durée totale de 10 semaines, chez des patients ayant une dysfonction érectile après un traumatisme médullaire. Le critère de jugement a été le nombre de patients ayant eu des tentatives réussies de rapports sexuels entre 1-4 heures, 4-12 heures, 12-24 heures et 24-36 heures après la prise du médicament ; le score global IIEF. Cette étude réalisée chez 30 patients « ne semble montrer une supériorité du tadafile 10 mg/j par rapport au sildénafile 50 mg/j chez ces patients que dans le sous-groupe de patients ayant eu un rapport sexuel 12 à 24 heures après la prise du médicament. »

Nouvelles données versus comparateur actif présentées par le laboratoire

Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée, ouverte¹⁴ ayant comparé l'efficacité du sildénafile (50 mg/j) à celle de l'alprostadil en bâton intra-urétrale chez des patients souffrant de trouble de l'érection après une prostatectomie. Aucune différence sur le critère principal de jugement (pourcentage de réponses positives au questionnaire Global Efficacy Question (GEQ1¹⁵)) n'a été mise en évidence après 1 an de suivi. Compte tenu de la méthodologie (absence de détermination d'une borne de non-infériorité) et de nombre de perdus de vue (97 hommes sur les 139 hommes ayant reçu l'alprostadil 59 hommes sur les 73 ayant reçu le sildénafile ont terminé cette étude.

¹⁴ McCullough AR et al. Recovery of Erectile Function After Nerve Sparing Radical Prostatectomy and Penile Rehabilitation With Nightly Intraurethral Alprostadil Versus Sildenafil Citrate. J Urol 2010;183:2451-6.

¹⁵ Score GEQ1 : « Le traitement améliore-t-il vos érections ? »

08.2 Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence dans les nouvelles études présentées.

Des données de pharmacovigilance s'appuyant sur les données d'essais cliniques comparatifs et sur la base de données de pharmacovigilance post-commercialisation de la firme Pfizer sont présentées¹⁶. L'objectif était d'évaluer la sécurité d'emploi du sildénafil dans la population générale et dans certaines tranches d'âge de patients (> 65 ans, > 75 ans) traités pour dysfonction érectile.

Méthode

- analyse des données de 67 essais cliniques contrôlés versus placebo (14 318 patients dont 7 716 ont reçu le sildénafil et 6 602 un placebo). La durée du traitement a été de 12 semaines. Les données ont été tenu compte de la dose de début de traitement (50 mg ou 100 mg) et selon la tranche d'âge des patients (>65 ans et >75 ans notamment).
- analyse des notifications (30 277 dont 17 909 où la dose de sildénafil est connue) de la base de données de sécurité post-marketing pour une exposition estimée de 35 millions de patients entre 1998 et 2007.
- les événements indésirables (EI) ont été codés selon le dictionnaire MedDra ; ceux notifiés lorsque le sildénafil était utilisé hors AMM ont été exclus.

Résultats

Dans les bases de données post-marketing, 20% sont des EI sérieux [7 683/39 277] dont 3,3% [1 310/39 277] sont d'évolution fatale.

Le sildénafil a été bien toléré aux doses de 50 mg et 100 mg dans la population générale, celle âgée de plus de 65 ans et celle âgée de plus de 75 ans.

Le profil de tolérance du sildénafil chez les patients ayant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique modérée a été similaire à celui de la population générale sans ces comorbidités. Aucun nouvel événement indésirable n'a été rapporté lors de l'utilisation concomitante de dérivés nitrés, de précurseur d'oxyde nitrique, d'inhibiteur du cytochrome 3A4 d'autres traitements de la DE ou d'alpha-bloquants.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, EMA) a confirmé après réévaluation le rapport bénéfice/risque favorable des médicaments contenant du sildénafil dans l'indication dysfonction érectile, le 9 octobre 2014.

Les laboratoires exploitants sont néanmoins sollicités pour suivre attentivement les cas de chorioretinopathie et d'utilisation hors-AMM¹⁷.

8.2.3 Autres données issues du RCP depuis 1999

► Nouveaux effets indésirables

- neuropathie optique ischémique non artéritique (NOIAN),
- réactions cutanées sévères : syndrome de Stephens-Johnson et syndrome de Lyell
- hémorragie du pénis,
- surdité,

¹⁶ Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. Int J Clin Pract 2010;64:240-55.

¹⁷ EMA/PRAC/608832/2014, p46-47.

- autres nouveaux effets indésirables : sécheresse/œdème nasal, congestion sinusale, sensation de constriction du pharynx, bouffées de chaleur, douleurs des extrémités, reflux gastro-œsophagien, douleurs abdominales, rashes cutanés.

► **Nouvelles mises en garde et précaution d'emploi :**

Effets sur la vision

« Des cas d'anomalies visuelles ont été rapportés spontanément suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, une maladie rare, ont été rapportés spontanément dans le cadre d'une étude observationnelle suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5.

Les patients doivent être avertis qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, quelle qu'elle soit, ils doivent arrêter la prise de CETINOR et consulter immédiatement un médecin. »

Priapisme

« Les médicaments traitant les troubles de l'érection, y compris le sildénafil, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie). Des cas d'érection prolongée et de priapisme ont été rapportés depuis la commercialisation chez les patients recevant du sildénafil. Si une érection dure plus de 4 heures, le patient doit immédiatement demander une aide médicale. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, il peut en résulter des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente. »

Facteurs de risque cardiovasculaire

« Le sildénafil a des propriétés vasodilatatrices entraînant des diminutions légères et transitoires de la pression artérielle. CETINOR potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. [...] Depuis sa mise sur le marché, des événements cardiovasculaires graves tels que, infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés lors de l'utilisation de CETINOR. La plupart de ces patients présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme s'étant produits au cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme s'étant produits après l'utilisation de CETINOR sans activité sexuelle. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à ces facteurs ou à d'autres facteurs. »

Autres mises en garde en rapport avec des interactions médicamenteuses :

- avec **d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements des troubles de l'érection** : « la tolérance et l'efficacité de l'association du sildénafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE5, d'autres traitements pour une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) contenant du sildénafil (REVATIO) ou d'autres traitements des troubles érectiles n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations. »
- avec les **alpha-bloquants** : « La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante ... car il se peut que l'administration concomitante entraîne une hypotension symptomatique chez un faible nombre de sujets sensibles. Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de sildénafil. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stables sur le plan hémodynamique avant d'initier un traitement par sildénafil. Une initiation du traitement à la dose de 25 mg doit être envisagée. Par ailleurs, les médecins doivent avertir leurs patients de la conduite à tenir en cas de symptômes d'hypotension orthostatique. »
- avec un antirétroviral, le **ritonavir** : utilisation en association non conseillée.

08.3 Résumé & discussion

Il est établi que le sildénafil (CETINOR, VIAGRA) est plus efficace qu'un placebo pour obtenir une érection chez l'homme ayant un trouble de l'érection. Les nouvelles données cliniques comparatives versus placebo présentées par le laboratoire n'apportent pas d'information supplémentaire.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de comparer l'efficacité du sildénafil per os avec un autre médicament de la même classe IPDE-5 (vardénafil, tadalafil) ou à base d'alprostadil. Néanmoins et en 1^{ère} intention, l'administration per os des IPDE-5, est préférable aux injections intracaverneuses et constitue de ce fait des médicaments de 1^{ère} intention.

Il est difficile de situer le sildénafil par rapport à la crème à base d'alprostadil VITAROS. La démonstration de l'intérêt clinique de VITAROS semble moins bien établi (cf. avis pour VITAROS du 18/03/2015).

Depuis la précédente évaluation d'un médicament à base de sildénafil (VIAGRA) dans le traitement de la dysfonction érectile, de nouveaux risques ont été identifiés. Le sildénafil est désormais contre-indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5. L'utilisation concomitante de dérivés nitrés ou des donneurs de NO et d'inhibiteurs de la PDE5 reste contre-indiquée en raison du danger d'hypotension potentiellement fatale.

Des EI cardiovasculaires graves tels que, infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés lors de l'utilisation du sildénafil. Toutefois la plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. Ces situations constituent des précautions d'emploi. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stables sur le plan hémodynamique avant d'initier un traitement.

Le sildénafil peut être à l'origine de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique et de réactions cutanées sévères.

Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance européen, il a été demandé aux laboratoires de suivre attentivement les cas de chorioretinopathie et d'utilisation hors-AMM.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le groupe de patients pour lesquels les troubles de l'érection sont très probablement liés de manière causale à une atteinte organique définie et grave, et par le fait de sa commodité d'emploi, CETINOR (sildénafil), comme VIAGRA (sildénafil) et les autres inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (CIALIS, LEVITRA, SPEDRA), est un traitement de 1^{ère} intention.

CETINOR (sildénafil) ne doit pas être associé à un autre traitement de la dysfonction érectile. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respecté, notamment les contre-indications. Des cas d'érections prolongées et de priapisme ont été rapportés et se sont résolus spontanément dans la majorité des cas.

Une érection prolongée de 4 à 6 heures s'est développée chez 4 % des patients et une érection douloureuse de plus de 6 heures est survenue chez 0,4 % des patients.

La possibilité de survenue de tels incidents impose au patient d'avoir toujours avec lui le numéro de téléphone de l'équipe médicale qui a en charge son traitement et qui doit pouvoir le traiter en urgence.

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

010.1 Service Médical Rendu

► La sexualité, y compris l'érection, est un processus bio-psycho-social complexe. L'épidémiologie et les étiologies des troubles de la sexualité 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 peuvent altérer de façon marquée la qualité de vie.

► CETINOR est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention 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, chez les patients ayant un trouble de l'érection provoqué par un traitement au long cours par antipsychotique et par le fait de sa commodité d'emploi (voie orale).

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente n'est pas modifiée : dans la population retenue par la commission de la Transparence, le fardeau en termes de santé publique induit par le dysfonctionnement érectile de cause organique est modéré, dans la mesure où il s'agit d'un trouble relativement fréquent et qui affecte la qualité de vie. Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques existantes. Compte tenu des thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu pour la spécialité CETINOR d'impact en termes de morbidité et ni en termes de bien être subjectif. La transposabilité est douteuse, en raison de possibles difficultés d'utilisation de ces produits en pratique.

CETINOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des patients ayant des troubles de la fonction érectile.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CETINOR est important uniquement chez les hommes adultes ayant des troubles de l'érection liés à l'une des pathologies 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.

et chez ceux ayant un trouble de l'érection dû à un traitement au long cours par un antipsychotique.

Dans les autres situations de l'AMM le service médical rendu par CETINOR est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez les hommes adultes ayant des troubles de l'érection liée à l'une des pathologies 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, et chez les hommes adultes ayant un trouble de l'érection dû à un traitement au long cours par antipsychotique.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de CETINOR dans les autres situations de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des génériques qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux princeps.

010.3 Population cible

La population cible est définie par les hommes âgés de plus de 18 ans ayant un trouble de l'érection :

- Soit dû 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.

- Soit dû à un traitement au long cours par antipsychotique.

Cette population cible peut être approchée à partir des données de prévalence des patients en ALD du régime général de 2015 extrapolées à la population française au 1^{er} janvier 2017, pour certaines indications.

• **Neuropathie diabétique avérée**

La prévalence d'hommes bénéficiant de l'ALD diabète serait d'environ 1,5 millions. D'après les données de la littérature, environ la moitié des patients atteints de diabète auraient une neuropathie diabétique¹⁸ Environ la moitié des patients atteints de neuropathie diabétique seraient susceptibles de souffrir de dysfonction érectile¹⁹. Il est à noter que le pourcentage de patients diabétiques atteints de dysfonction érectile est très variable selon les études, dépendant de l'âge, du type et de la durée du diabète²⁰.

Le nombre d'hommes atteints de neuropathie diabétique avérée pouvant souffrir de dysfonction érectile serait de l'ordre de 375 000 patients.

• **Paraplégie et tétraplégie**

La prévalence des hommes atteints de paraplégie ou tétraplégie serait d'environ 23 000.

¹⁸ Hartemann A, Attal N, Bouhassira D. La polyneuropathie diabétique douloureuse. *Endocrinologie & diabète* 2012;56:21-8.

¹⁹ Said G. Neuropathies diabétiques. *EMC. Neurologie* 2009;17-109-A-10.

²⁰ Kamenov ZA. A Comprehensive Review of Erectile Dysfunction in Men with Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015;123:141-158.

D'après les données issues d'une revue de la littérature, environ 80 % des blessés médullaires souffriraient de dysfonction érectile²¹.

Le nombre d'hommes paraplégiques ou tétraplégiques susceptibles de souffrir de dysfonction érectile est estimé à environ 19 000 patients.

- **Séquelles d'acte chirurgical** (prostatectomie, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne,

La prévalence d'hommes bénéficiant de l'ALD pour tumeur de la prostate serait d'environ 380 000. Une étude réalisée à partir du PMSI indiquait que l'incidence de prostatectomies totales était de 22 000 actes réalisés en 2010, avec une tendance à la diminution, pour une incidence estimée à 70 000 nouveaux cas de cancer de la prostate par an²².

Une publication récente indique qu'après prostatectomie totale avec préservation nerveuse environ 20 à 40 % des patients récupèrent une fonction érectile normale, soit entre 4000 et 8000 patients par an²³.

Ainsi le nombre de patients ayant subi une prostatectomie totale et susceptible d'effectuer une rééducation des troubles de l'érection par sildénafil sur plusieurs mois serait compris entre 14 000 et 18 000 par an.

Après actualisation des chiffres d'incidence des tumeurs vésicales et colorectales, le nombre de patients pouvant souffrir de dysfonction érectile consécutive à une exérèse colorectale ou à une cystectomie a été estimé à environ 3 200 à 7 100 par an²⁴.

Ces estimations ne tiennent pas compte des patients qui pourraient avoir recours au sildénafil au-delà d'un an de rééducation post-chirurgicale, ni des patients ayant eu une radiothérapie. Il s'agit donc d'une sous-estimation.

- **Sclérose en plaques**

La prévalence d'hommes bénéficiant de l'ALD pour une sclérose en plaques serait d'environ 24 400.

Selon une étude, entre 50 et 75 % des hommes atteints de sclérose en plaques souffriraient de dysfonction érectile²⁵.

Le nombre d'hommes atteints de sclérose en plaques susceptibles de souffrir de dysfonction érectile est donc estimé entre 12 200 et 18 300 patients.

- **Traitement au long cours par antipsychotiques**

La prévalence d'hommes bénéficiant d'une ALD pour troubles psychiatriques impliquant un état psychotique chronique²⁶ serait d'environ 180 000 patients.

La fréquence de troubles sexuels rapportés chez les patients atteints de schizophrénie et traités par antipsychotiques est très variable selon les études et les spécialités d'antipsychotiques prescrites²⁷ ; ils surviendraient chez 50 à 80 % des patients, soit 54 000 à 144 000 patients^{28,29}. Il existe toutefois peu de données pour évaluer la fréquence de survenue d'une dysfonction érectile,

²¹ Lombardi G et al. Treating Erectile Dysfunction and Central Neurological Diseases with Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. Review of the Literature. J Sex Med 2012;9:970-985.

²² Cornu JN, Terrasa JB, Sèbe P et al. Évolution du nombre de prostatectomies en France pour cancer de la prostate au cours de la dernière décennie. Progrès en urologie 2011;21:670.P-035.

²³ Droupy S, Al Said B, Lechevallier E. Sexualité et cancer de la prostate. Progrès en urologie 2013;23:696-711.

²⁴ Avis de la commission de la Transparence. Demande d'inscription de VIAGRA. 6 décembre 2000. Rubrique « population cible ».

²⁵ Lombardi G et al. Treating Erectile Dysfunction and Central Neurological Diseases with Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. Review of the Literature. J Sex Med 2012;9:970-985.

²⁶ Code CIM10 d'entrée en ALD : « schizophrénie », « troubles délirants persistants », « autres troubles psychotiques non organiques » et « psychose organique sans précision »

²⁷ Schmidt H, Hagen M, Kriston L. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD003546.

²⁸ Martin-Du Pan R et P. Baumann P. Dysfonctions sexuelles induites par les antidépresseurs et les antipsychotiques et leurs traitements. Rev Med Suisse 2008;4:758-62.

²⁹ Droupy S. Médicaments et Sexualité. Mise au point. Progrès FMC 2002;12:24-28.

parmi les troubles sexuels rapportés, qui ne pourrait être améliorée par une optimisation du traitement antipsychotique²³. D'après les données de la littérature, cette fréquence serait d'au moins 50 %.

Le nombre d'hommes traités au long cours par antipsychotique susceptibles de souffrir de dysfonction érectile est estimé à 90 000 patients.

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier la population cible dans les situations suivantes :

- Traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires
- Séquelles de priapisme
- Séquelles de la chirurgie vasculaire (anévrisme de l'aorte)

Cependant, le nombre de cas relevant de ces dernières indications devrait être limité au regard de la taille des populations estimées ci-dessus.

Au total, la population cible estimée serait de l'ordre de 500 000 patients. Cette estimation souffre de nombreuses limites, compte tenu de la variabilité des données ou de leur absence, et d'une possible sous-notification des troubles de l'érection.

Ce calcul suppose par ailleurs que tous les patients atteints de dysfonction érectile souhaitent une prise en charge médicamenteuse de leur dysfonction.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Néanmoins, la Commission note que le RCP prévoit une posologie de 25 mg/j chez certains patients. Or, CETINOR n'est pas disponible per os en comprimé dosé à 25 mg.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.