

**Haute Autorité de santé**  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

02 mars 2005

**CIALIS 10 mg, comprimé pelliculé**

**(B/4)**

**CIALIS 20 mg, comprimé pelliculé**

**(B/4, B/8)**

**Laboratoires LILLY FRANCE**

tadalafil

Liste I

Date de l'AMM : 12 novembre 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale

Secrétariat de la Commission de la Transparence

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif :

tadalafil

### 1.2. Indication

Traitement de la dysfonction érectile.

Une stimulation sexuelle est requise pour que CIALIS soit efficace.

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme.

### 1.3. Posologie

Voie orale

#### Utilisation chez l'homme adulte

La dose recommandée de CIALIS est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou à distance des repas. Chez les patients pour lesquels une dose de 10 mg de tadalafil ne produit pas un effet suffisant, une dose de 20 mg peut être préconisée. CIALIS peut être pris au moins 30 minutes avant toute activité sexuelle. La fréquence d'administration maximale est d'une prise par jour.

L'utilisation quotidienne prolongée du médicament est vivement déconseillée, la tolérance à long terme après une administration quotidienne prolongée n'ayant pas été établie et l'effet du tadalafil persistant habituellement plus d'une journée.

#### Utilisation chez l'homme âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les hommes âgés.

(Cf. RCP)

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2002-1 :

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles  
04 : Médicaments urologiques  
B : Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus  
E : Médicaments utilisés dans le dysfonctionnement de l'érection  
09 : Tadalafil

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des médicaments utilisés dans la dysfonction érectile : les injection intra-caverneuses et l'apomorphine.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de l'AMM européenne, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du tadalafil a été réalisée principalement à travers 6 études pivot versus placebo et 2 études de phase III versus sildénafil. D'autres études ont été conduites ultérieurement, notamment chez les patients ayant subi une prostatectomie et chez les patients atteints de traumatisme médullaire.

#### Etudes versus placebo

1. Dans la population générale, une méta-analyse récente a pris en compte les 11 études réalisées chez des patients souffrant de dysfonction érectile (DE)

Objectif et méthodes : entre avril 1999 et février 2003, 11 études randomisées, en double aveugle, multicentriques, ont été conduites chez 2 102 patients afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tadalafil 10 et 20 mg versus placebo pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion : patients âgés d'au moins 18 ans ayant une partenaire féminine stable, une DE depuis au moins 3 mois dont l'intensité pouvait être sévère, modérée ou légère et dont l'étiologie pouvait être organique, psychogène ou mixte.

Critères de jugement :

- principaux : mesure de la variation moyenne entre l'inclusion et la fin d'étude du score IIEF (International Index of Erectile Function) Il s'agit d'un questionnaire, l'intensité de la DE étant corrélée aux scores obtenus ; et pourcentage de réponses positives aux questions 2 et 3 du questionnaire SEP (Sexual Encounter Profil)
- secondaire : pourcentage de réponses positives au questionnaire GAQ (Global Assessment Question) en fin d'étude.

Résultats : les caractéristiques des patients dans les groupes placebo et tadalafil 10 mg/j et 20 mg/j était comparables à l'inclusion. Environ 2/3 des patients présentaient des co-morbidités associées à leur DE (maladie coronaire, dépression, diabète, hyperlipidémie et hypertension). L'analyse des résultats a été faite en intention de traiter.

Tableau : efficacité du tadalafil

	Placebo (n=638)		Tadalafil 10 mg (n=321)		Tadalafil 20 mg (n=1143)		p
	Fin	Ä	Fin	Ä	Fin	Ä	
Score IIEF	15,3	0,9	21,1	6,5	23,2	8,6	< 0,001
% de oui – SEP Q2	50%	3%	73%	24%	80%	30%	< 0,001
% de oui – SEP Q3	31%	8%	58%	34%	68%	46%	< 0,001
% de oui- GAQ	33%		71%		84%		< 0,001

\* SEP Q2 : Avez-vous pu insérer votre pénis dans le vagin de votre partenaire ?

\*\* SEP Q3 : Votre érection a-t-elle duré assez longtemps pour avoir un rapport réussi ?

\*\*\* GAQ : Le traitement que vous avez suivi pendant cette étude a-t-il amélioré vos érections ? Si oui, a-t-il amélioré votre aptitude à avoir une activité sexuelle ?

Conclusion : les résultats de la méta-analyse des 11 études réalisées pendant 12 semaines chez 2 102 patients ont montré l'efficacité du tadalafil aux posologies de 10 et 20 mg/j, par rapport au placebo, dans le traitement de la DE à étiologies majoritairement organiques et mixtes.

2. Chez les patients diabétiques une étude (LVBK) a évalué l'efficacité et la tolérance du tadalafil chez des patients souffrant de dysfonction érectile

Objectif et méthodes : étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée pendant 12 semaines chez 216 patients ayant un diabète de type 1 et 2, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tadalafil 10 et 20 mg versus placebo.

Critères d'inclusion : patients diabétiques de type 1 ou 2 (HbA1c  $\leq$  13% à la première visite) âgés d'au moins 18 ans, ayant une partenaire féminine stable et une DE depuis au moins 3 mois.

Critères de jugement :

- principaux : mesure de la variation moyenne entre l'inclusion et la fin d'étude du score IIEF (International Index of Erectile Function) ; pourcentage de réponses positives aux questions 2 et 3 du questionnaire SEP (Sexual Encounter Profil)
- secondaire : pourcentage de réponses positives au questionnaire GAQ (Global Assessment Question) en fin d'étude.

Résultats : les caractéristiques des patients dans les groupes placebo, tadalafil 10 mg/j et tadalafil 20 mg/j étaient comparables à l'inclusion. L'analyse des résultats a été faite en intention de traiter.

Tableau : résultats d'efficacité

	Placebo (n=71)	tadalafil 10 mg (n=73)	tadalafil 20 mg (n=72)	p
Variation entre la fin et le début de l'étude du score IIEF (Å)	0,1	6,4	7,3	< 0,001
SEP Q2 (% variation du nombre de réponses positives entre la fin et le début de l'étude)	-4,1%	22,2%	22,6%	< 0,001
SEP Q3 (% variation du nombre de réponses positives entre la fin et le début de l'étude)	1,9%	28,4%	29,1%	< 0,001
GAQ (% variation du nombre de réponses positives entre la fin et le début de l'étude)	25%	56%	64%	< 0,001

Conclusion : les résultats de l'étude réalisée pendant 12 semaines chez 216 patients diabétiques de type 1 ou 2, ont permis de montrer l'efficacité du tadalafil aux doses de 10 et 20 mg/j, par rapport au placebo, dans le traitement de la DE chez ces patients.

3. Chez les patients prostatectomisés, une étude (LVCI) a été réalisée chez des patients souffrant de dysfonction érectile.

Objectif et méthodes : étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 303 patients ayant subi une prostatectomie, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tadalafil 20 mg versus placebo pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion : patients ayant une DE suite à une prostatectomie radicale avec préservation des bandelettes nerveuses.

Critères de jugement :

- principaux : mesure de la variation moyenne entre l'inclusion et la fin d'étude du score IIEF (International Index of Erectile Function) ; pourcentage de réponses positives aux questions 2 et 3 du questionnaire SEP (Sexual Encounter Profil)
- secondaire : pourcentage de réponses positives au questionnaire GAQ (Global Assessment Question) en fin d'étude.

Résultats : les caractéristiques des patients dans les groupes placebo et tadalafil 20 mg/j était comparables à l'inclusion. L'analyse des résultats a été faite en intention de traiter.

Tableau : résultats d'efficacité de l'étude

	Placebo (n=102)		Tadalafil 20 mg (n=201)		p
	Fin	Ä	Fin	Ä	
Score IIEF	13,3	1	17,7	5,2	< 0,001
% de oui – SEP Q2	32,4%	2	53,9%	21,6	< 0,001
% de oui – SEP Q3	19,4%	3,6	40,5%	23,0	< 0,001
% de oui- GAQ	23%		62%		< 0,001

Conclusion : les résultats de cette étude ont été en faveur de l'efficacité du tadalafil à la dose de 20 mg/j, par rapport au placebo, dans le traitement de la DE chez les patients ayant subi une prostatectomie radicale avec préservation des bandelettes nerveuses.

### Etudes versus comparateur

Dans le cadre de l'AMM européenne, le laboratoire avait déposé 2 études de phase III ayant comme objectif l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du tadalafil versus sildénafil. Une étude indépendante chez les patients atteints de traumatisme médullaire a été conduite ultérieurement.

La première étude (LVBO) n'est pas prise en compte dans cet avis car la posologie utilisée a été de 5 à 10 mg, alors que posologie recommandée par l'AMM est de 10 mg (comprimé non sécable). Selon l'EPAR, dans cette étude bien conçue méthodologiquement, le tadalafil 5 à 10 mg est apparu supérieur au placebo, mais il n'a pas atteint le seuil de non infériorité par rapport au sildénafil 50 et 100 mg.

La deuxième étude (LVCY) est une étude croisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était la démonstration de la non infériorité du tadalafil 20 mg par rapport au sildénafil 50 et 100 mg, pendant 10 semaines, chez 91 patients. Selon l'EPAR, cette étude n'a pas démontré la non infériorité du tadalafil par rapport au sildénafil. Les deux raisons invoquées sont le non respect du RCP quant à l'administration du sildénafil et la forte proportion de patients ayant une DE légère, voire pas de DE.

La troisième étude, croisée, randomisée, en simple aveugle, a comparé l'efficacité du tadalafil 10 mg à celle du sildénafil 50 mg, jusqu'à 36 heures après la prise, chez 30 patients présentant une dysfonction érectile après traumatisme médullaire.

Critères de jugement : 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.

Patients ayant des tentatives réussies de rapports sexuels	Tadalafil 10 mg (n=28)	Sildénafil 50 mg (n=28)	p
1 à 4 heures après la prise	24 (85,7%)	22 (78,5%)	NS
4 à 12 heures après la prise	23 (82,1%)	17 (60,7%)	NS
12 à 24 heures après la prise	19 (67,9%)	5 (17,9%)	<0,01
24 à 36 heures après la prise	9 (32,14%)	2 (7,14%)	NS
Variation du score global IIEF par rapport à la valeur initiale (Å)	6,57	4,5	

Conclusion : cette étude croisée réalisée pendant une durée totale de 10 semaines chez 30 patients présentant une dysfonction érectile après traumatisme médullaire, ne semble montrer une supériorité du tadalafil 10 mg/j par rapport au sildénafil 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.

### Effets indésirables

Dans l'ensemble des études, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 1/10) ont été les céphalées et la dyspepsie. Des sensations vertigineuses, des bouffées vasomotrices ainsi que des douleurs dorsales et des myalgies ont été observées. Ces événements indésirables ont été transitoires et d'intensité habituellement légère à modérée.

Peu de données sont disponibles sur la tolérance du tadalafil chez les patients de plus de 75 ans.

Des événements cardiovasculaires graves tels que : infarctus du myocarde, angor instable, arythmie ventriculaire accidents ischémiques cérébraux et accidents ischémiques transitoires, sont survenues lors des essais cliniques avec CIALIS. La plupart des patients chez qui ces événements ont été observés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu :

La sexualité, y compris l'érection, est un processus bio-psycho-social complexe.

L'épidémiologie et les étiologies des troubles de la sexualité sont mal connues.

On peut proposer un classement des patients souffrant de dysfonction érectile en 3 groupes :

- un groupe de patients (considéré comme minoritaire) pour lesquels les troubles de l'érection sont très probablement liés de manière causale à une atteinte organique définie et grave.
  - Paraplégie et tétraplégie quelle qu'en soit la cause
  - Suites de traumatisme grave du bassin compliqué de troubles urinaires

- Séquelles de la chirurgie (anévrisme de l'aorte, cancer de la prostate, de la vessie et du rectum) ou de radiothérapie abdominopelvienne
- séquelles de priapisme.
- un groupe chez lesquels les liens de causalité entre l'atteinte organique et les troubles de l'érection ne peuvent être établis avec certitude et chez lesquels des facteurs psychologiques et relationnels peuvent intervenir de façon marquée.
  - Sclérose en plaques
  - Neuropathies toxiques (dont éthylique)
  - Cardiopathies ischémiques
  - Hypertension artérielle traitée
  - Diabète
- 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.
- enfin, il faut tenir compte des personnes qui souhaitent améliorer leurs performances.

Il n'existe pas de critères validés (et a fortiori de seuil) pour affirmer que le trouble décrit par le patient est pathologique. Il en est de même en ce qui concerne le niveau de gravité.

Cependant un déficit net, voire une impossibilité d'érection peuvent altérer de façon marquée la qualité de vie.

Chez le diabétique il faut faire la preuve de l'existence clinique d'une neuropathie.

Les patients diabétiques les plus susceptibles de présenter une neuropathie sont les suivants :

- diabète de type I : diabète évoluant depuis 20 ans ou plus
- diabète de type II : chez les patients âgés de plus de 50 ans, atteints d'un diabète évoluant depuis plus de 5 ans et présence d'un risque vasculaire.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est élevé.

Cette spécialité est un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses.

Intérêt en termes de santé publique :

Dans la population retenue par la commission de la transparence, le 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 CIALIS d'impact en termes de morbidité et ni en termes de bien être subjectif.

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

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

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

## **4.2. Amélioration du service médical rendu :**

Le tadalafil (CIALIS) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au sildenafil (VIAGRA) et au vardénafil (LEVITRA) dans le traitement de la dysfonction érectile.

## **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Lors de la prise en charge de sujets se plaignant de dysfonction érectile, il faut être vigilant à ne pas médicaliser inutilement ou de façon excessive le problème et surtout ne pas recourir, sans raison fondée, à des moyens pharmacologiques.

Ceux-ci sont, en particulier, déconseillés lorsque des facteurs psychologiques et relationnels jouent un rôle prépondérant dans la genèse et le maintien des troubles de l'érection (troubles érectiles « symptôme » d'un problème psychologique ou psychiatrique).

Dans le groupe de patients pour lesquels les troubles de l'érection sont très probablement liés de manière causale à une atteinte organique définie et grave, et par le fait de sa commodité d'emploi, CIALIS est un traitement de première intention.

## **4.4. Population cible**

### Neuropathies du diabétique

- la prévalence du diabète traité médicalement a été estimée à 3,06 % en 1998, soit environ 1,8 million de diabétiques (CNAMTS 2000)
- la prévalence du diabète aurait augmenté d'environ 3,2 % par an entre 1998 et 2000 (CNAMTS 2002)
- le sexe ratio hommes/femmes est compris entre 1,07 et 1,13
- parmi les hommes diabétiques, entre 10% et 12% souffrent de neuropathies symptomatiques.

Soit un nombre de diabétiques pouvant souffrir de dysfonction érectile compris entre 97 000 et 122 000

### Sclérose en plaques

- le nombre de personnes souffrant de sclérose en plaques est d'environ 50 000
- un tiers sont des hommes
- parmi eux, 70% à 80% souffrent de dysfonction érectile

Soit une population cible comprise entre 11 000 et 13 000 individus

### Paraplégies et tétraplégies

- une incidence des paraplégies et tétraplégies, de l'ordre de 4,7 / 100 000 habitants, avec une l'espérance de vie moyenne d'environ 25 ans
- 60% des para/tétraplégiques sont des hommes
- la quasi-totalité des para/tétraplégiques souffrent de dysfonction érectile

Soit une population cible d'environ 42 000 personnes.

### Cancer de la prostate

- une incidence des prostatectomies radicales d'environ 5 000 par an, avec un taux de dysfonction érectile après prostatectomie radicale compris entre 50 et 60%
- une incidence des radiothérapies pour cancer de la prostate de 3.000 interventions par an et un taux de dysfonction érectile après radiothérapie compris entre 20 et 30%.

Sur ces bases, le nombre de patients souffrant de dysfonction érectile consécutive à un cancer de la prostate serait de l'ordre de 3 100 à 3 900 cas par an.

#### Cancer colo-rectal

- une incidence des cancers colo-rectaux de 36 257 nouveaux cas en 2000 dont 53% survenant chez l'homme (INVS, 2003) dont 40% de cancer du rectum.
- 70 à 80% des cancers du rectum nécessitent une chirurgie (ANDEM 1994) et
- 6% à 38% des patients opérés souffrent de dysfonction érectile.

Sur ces bases, le nombre de patients souffrant de dysfonction érectile consécutive à une exérèse colo-rectale serait de l'ordre de 320 à 2 300 par an.

#### Cancer de la vessie

- une incidence des cancers de la vessie de 10 711 nouveaux cas en 2000 dont 84% survenant chez l'homme (INVS, 2003)
- 60 à 80% des cancers de la vessie nécessitent une chirurgie et 50% à 60% des patients opérés souffrent de dysfonction érectile.

Sur ces bases, le nombre de cas de dysfonction érectile consécutive à une cystectomie serait de l'ordre de 2 700 à 4 300 par an.

#### Autres

Compte tenu des données disponibles, il est par ailleurs difficile d'estimer la population visée par les autres indications ouvrant droit au remboursement : traumatismes du bassin compliqué de troubles urinaires, séquelles chirurgicales d'anévrisme de l'aorte et séquelles radiothérapeutiques. Cependant, le nombre de cas relevant de ces dernières indications devrait être limité au regard de la taille des populations estimées ci-dessus.

Le calcul présenté suppose que tous les patients atteints de dysfonction érectile souhaitent une prise en charge médicamenteuse de leur dysfonction.

### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux en cas de dysfonction érectile marquée (absence d'érection ou érection ne permettant pas un rapport sexuel) chez les patients souffrant de :

- paraplégie et tétraplégie quelle qu'en soit l'origine
- traumatisme du bassin compliqué de troubles urinaires
- séquelles de la chirurgie (anévrisme de l'aorte ; prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colo-rectale) ou de la radiothérapie abdominopelvienne.
- séquelles du priapisme
- neuropathie diabétique avérée
- sclérose en plaques

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 35%