



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Les génériques d'inhibiteur de la 5 phosphodiesterase améliorent-ils l'observance au traitement en raison d'un coût moindre ?



Do phosphodiesterase type 5 inhibitors generics enhance discontinuation due to price with patients suffering from erectile dysfunction?

E. Baydaroglu*, P. Eschwège, J. Hubert, R. El Osta

Service d'urologie, CHRU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-Lès-Nancy, France

Reçu le 4 décembre 2018 ; accepté le 23 avril 2019

MOTS CLÉS

Dysfonction érectile ;
IPDE5 ;
Observance ;
Causes de
dysfonction érectile ;
Coût

Résumé

Introduction. — Les inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase (IPDE5) sont le traitement de première intention de la dysfonction érectile (DE). Ils ne sont pas remboursés par les caisses d'assurance maladie. L'objectif était de comparer le taux de non-observance thérapeutique en raison du coût entre les patients traités pour une DE par IPDE5 princeps et génériques.

Méthode. — Étude multicentrique, transversale, qui a analysé les réponses à un questionnaire distribué aux consultations de quatre hôpitaux pendant vingt-cinq mois. Les patients étaient inclus s'ils souffraient d'une dysfonction érectile traitée depuis au moins 3 mois. Les proportions entre les deux groupes ont été comparées avec un test de non-infériorité de Wilcoxon–Mann–Whitney.

Résultats. — Cent soixante-dix-sept questionnaires ont été analysés. Les patients traités par IPDE5 génériques étaient aussi non-observants au traitement en raison du prix que les patients traités par IPDE5 princeps, respectivement 34 % ($n=28/82$) et 38 % ($n=36/95$) ($\alpha < 0,05$). Les principales causes de non-observance étaient : le prix élevé du traitement, un effet médicamenteux moins important que celui attendu, un manque d'opportunité ou de désir sexuel. La part des patients fractionnant le comprimé d'IPDE5 pour réaliser des économies était de 19 %

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : e.baydaroglu@chru-nancy.fr (E. Baydaroglu), p.eschwege@chru-nancy.fr (P. Eschwège), j.hubert@chru-nancy.fr (J. Hubert), r.elosta@chru-nancy.fr (R. El Osta).

(33/177). Pour trouver le prix le plus bas, 57 % (101/177) des patients avaient consulté plusieurs pharmacies, $2,4 \pm 1,5$ pharmacies en moyenne. 44 % (78/177) des patients ont comparé les prix sur des sites marchands sur internet.

Conclusion. — Les patients traités par IPDE5 génériques sont aussi non-observants en raison du coût que ceux traités par IPDE5 princeps.

Niveau de preuve. — 3.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Erectile dysfunction;
PDE5 inhibitors;
Adherence;
ED causes;
Cost

Summary

Introduction. — Phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5i) are the first-line treatment of erectile dysfunction (ED). Cost of PDE5i is not covered by health insurance company in France. Few studies have examined the potential impact of the introduction of generic products of PDE5i on price non-compliance. The aim of the study was to compare the non-compliance rate because of price among patients treated for DE with generics of PDE5i and those treated with brand-name medications.

Method. — A multi-centre, cross-sectional, study that analyzed the answers to a questionnaire distributed to consultations in four hospitals for a period of twenty-eight months. Patients were included if they had DE treated for at least 3 months. The proportions between the two groups were compared with a non-inferiority test Wilcoxon–Mann–Whitney.

Results. — One hundred and seventy-seven questionnaires were analyzed. Patients treated with generic PDE5i were significantly ($\alpha < 0.05$) as non-compliant because of price as patients treated with treated with brand-name PDE5i, respectively 34% (28/82) and 38% (36/95). The main causes of non-compliance were: high treatment costs, a lower than expected effect, lack of opportunity or sexual desire. The proportion of patients splitting the PDE5i tablet to achieve savings was 19% (33/177). To find the lowest price, 57% (101/177) of patients had consulted several pharmacies. These patients consulted 2.4 ± 1.5 pharmacies. In the study population, 44% (78/177) of patients compared prices on commercial websites on the Internet.

Conclusion. — Patients treated with generic PDE5i are as unobservant as those treated with brand-name PDE5i.

Level of evidence. — 3.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La dysfonction érectile se définit comme « l'incapacité persistante ou récurrente pour un homme à obtenir ou à maintenir une érection suffisante pour permettre une satisfaction sexuelle » [1]. Dans le monde, sa prévalence varie de 15 à 40 % entre 50 et 69 ans [2,3]. Son incidence varie de 4 à 66 nouveaux cas par an pour 1000 hommes [2].

Les traitements oraux par inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase (IPDE5) constituent le traitement de première intention de la dysfonction érectile (DE) selon les principales recommandations internationales en andrologie [4–6]. Il existe plusieurs molécules qui ont l'autorisation de mise sur le marché en France pour traiter la DE : le sildénafil, le tadalafil, l'avanafil et le vardenafil. En France, le sildénafil a été génériqué en 2013, suivi du tadalafil en 2017. Les génériques sont considérés comme une alternative à la prescription des IPDE5 princeps à moindre prix. La prescription d'IPDE5 génériques est perçue par les médecins et par les patients comme une solution favorisant l'observance. En effet, le prix élevé du traitement serait problématique pour

certain patients. La non-observance thérapeutique, en rapport avec le prix des IPDE5, varie entre 5 et 40 % [7–11]. Ce défaut d'observance thérapeutique s'explique par la particularité qu'ont les IPDE5 à ne pas être remboursés par les caisses d'assurance maladie, contrairement aux autres traitements médicamenteux de la DE [12,13]. Les IPDE5 ne sont pas les seuls traitements de la DE à ne pas être remboursés puisque c'est également le cas des traitements mécaniques et des ondes de choc de faible intensité. Les IPDE5 sont délivrés sur prescription médicale mais les prix sont fixés par les pharmacies de ville. Les prix des IPDE5 sont, par conséquent, variables d'une pharmacie à l'autre. Malgré l'ancienneté de ces traitements, peu d'études ont cherché à évaluer si la prescription des IPDE5 génériques a une influence sur la non-observance thérapeutique en raison du prix.

L'objectif principal de l'étude était de comparer la non-observance au traitement par IPDE5 en raison du coût entre les patients traités pour une DE par IPDE5 princeps et ceux traités par IPDE5 génériques.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les autres raisons de défaut d'observance aux traitements et de décrire

le prix moyen du comprimé d'IPDE5. Nous avons enfin évalué quelles étaient les pratiques des patients pour diminuer le coût du traitement (fractionnement des comprimés, comparaison des prix dans plusieurs pharmacies, comparaison ou achat sur internet).

Matériels et méthodes

Schéma de l'étude

Une étude multicentrique, observationnelle et transversale a été réalisée dans le service d'urologie d'un centre hospitalier régional universitaire, au décours de la consultation d'oncosexologie d'un institut de cancérologie ainsi qu'à celle d'urologie de deux centres hospitaliers.

Les patients devaient avoir 18 ans ou plus et souffrir d'une DE traitée par IPDE5 depuis au moins trois mois. Les patients présentant une maladie de Lapeyronie ou une maladie endocrinienne responsable de leur DE étaient exclus. Après information éclairée et signature du consentement, un auto-questionnaire était remis au patient. Les questionnaires complétés étaient inclus dans l'étude. Les traitements de la DE n'ont pas été modifiés pour l'étude. L'étude a été validée par un comité d'éthique.

Données recueillies

Le questionnaire comportait 10 questions. Un patient était considéré comme non-observant au traitement s'il répondait « Oui » à la question « Vous est-il arrivé de renoncer à la prise de votre traitement pour la dysfonction érectile avant une relation sexuelle ces trois derniers mois ? » et observant s'il répondait « Non » à cette même question. En cas de réponse affirmative, le patient devait justifier les raisons, dont le prix, de ce défaut d'observance thérapeutique.

Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies dans un tableur Microsoft Excel®. Les données quantitatives ont été décrites par leurs moyennes et écart-types. Les données qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et pourcentages. Les proportions entre les deux groupes ont été comparées à l'aide du test de non-infériorité de Wilcoxon–Mann–Whitney, avec un seuil de significativité à 5 %. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (version 3.5.1, *R Development Core Team. R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria).

Résultats

Entre mai 2016 et septembre 2018, cent quatre-vingt-huit questionnaires ont été remis aux patients, 177 ont été complétés et inclus dans l'étude. La moyenne d'âge des patients inclus était de $62,2 \pm 9,5$ ans. Les principaux facteurs étiologiques de DE de la population étaient les facteurs de risque cardio-vasculaires et les symptômes urinaires du bas appareil. Les caractéristiques de la population sont représentées dans le [Tableau 1](#).

Au total, 38 % ($n = 36/95$) des patients traités par princeps et 34 % ($n = 28/82$) des patients traités par génériques n'étaient pas observants au traitement en raison du son coût. Les patients traités par IPDE5 génériques étaient aussi inobservants (risque $\alpha < 0,05$) au traitement en raison du prix que les patients traités par IPDE5 princeps.

Les trois principales causes de non-observance thérapeutique étaient le coût élevé du traitement, l'effet médicamenteux plus faible que celui attendu par le patient et le manque d'opportunité ou de désir sexuel. Les différentes causes de non-observance thérapeutique sont présentées dans le [Tableau 2](#).

Concernant les patients traités par tadalafil journalier ($n = 4$), ces derniers étaient pour la moitié d'entre eux ($n = 2/4$) inobservants au traitement. Les principales causes de non-observance thérapeutique étaient l'oubli ($n = 2/4$) et le prix ($n = 1/4$).

D'après les patients interrogés, le prix pratiqué en pharmacie du comprimé de sildénafil générique était de $2,86 \text{ €} \pm 1,27$ alors que celui du sildénafil princeps était de $10,67 \text{ €} \pm 2,97$. Les prix des traitements sont présentés dans le [Tableau 3](#). La part des patients fractionnant le comprimé d'IPDE5 pour réaliser des économies était de 19 % ($n = 33/177$). Cinquante-sept pour cent ($n = 101/177$) des patients avaient consulté plusieurs pharmacies pour obtenir un prix de traitement le plus abordable possible. Ces patients se sont rendus dans $2,4 \pm 1,5$ pharmacies. Dans la population étudiée, 44 % ($n = 78/177$) des patients ont comparé les prix sur des sites marchands sur internet. Un seul patient a acheté son traitement sur internet.

Discussion

Le but de cette étude était d'évaluer, avec suffisamment de recul après l'introduction des génériques d'IPDE5, le taux de non-observance thérapeutique en raison du coût chez les patients traités par IPDE5 génériques pour une DE par rapport à ceux traités par IPDE5 princeps.

L'échantillon étudié correspondait à la population décrite par les études épidémiologiques sur la DE dans le monde [14]. Les patients avaient une moyenne d'âge de 62 ans et présentaient fréquemment des facteurs de risque cardiovasculaires. La majorité des traitements utilisés étaient le sildénafil et le tadalafil, correspondant à la tendance actuelle en France [15]. Il est important de noter qu'aucune molécule existante parmi les IPDE5 n'a montré de supériorité en terme d'efficacité par rapport aux autres [6, 16].

Dans notre étude, les patients traités pour une DE par IPDE5 génériques étaient significativement aussi non-observants au traitement en raison du prix que les patients traités par IPDE5 princeps. Cette étude prouve que l'utilisation des génériques d'IPDE5 n'avait pas permis de diminuer le défaut d'observance au traitement en raison du coût. Il semblerait que les patients ne soient pas enclins à se procurer les traitements lorsqu'il faut le payer dans sa totalité. Ceci est confirmé par une étude réalisée sur 6 millions de patients aux États-Unis qui montrait que seulement 25 % des patients présentant une DE se procuraient finalement leur traitement en pharmacie [17]. Même si le résultat de cette étude incluait tous les traitements de la

Tableau 1 Caractéristiques de la population.

	Génériques	Princeps	Total
<i>n</i>	82	95	177
Âge	62,9 ± 9,3	61,9 ± 9,7	62,2 ± 9,5
<i>Facteurs étiologiques de DE n (%)</i>			
HTA	30 (37)	42 (44)	72 (41)
Symptômes urinaires du bas appareil	38 (46)	33 (35)	71 (40)
Dyslipidémie	30 (37)	28 (29)	58 (33)
Tabac	17 (21)	23 (24)	40 (23)
Diabète	21 (26)	18 (19)	39 (22)
Chirurgie prostatique	18 (22)	10 (10)	28 (16)
Autres	6 (7)	15 (16)	22 (12)
Iatrogénique	6 (7)	10 (11)	16 (9)
SAOS	4 (5)	9 (9)	15 (8)
Radiothérapie prostatique	5 (6)	9 (9)	14 (8)
Curiethérapie prostatique	3 (4)	1 (1)	4 (2)
<i>Nombre de relations sexuelles n (%)</i>			
Plusieurs fois par semaine	10 (12)	18 (19)	28 (16)
Une fois par semaine ou moins	42 (51)	42 (44)	84 (47,5)
Une fois par mois ou moins	29 (36)	35 (37)	64 (36)
Aucune	1 (1)	0	1 (0,5)

Tableau 2 Causes de non-observance (choix multiples).

	Génériques	Princeps	Total
<i>n (%)</i>	82 (100)	95 (100)	177 (100)
Effet moins important que celui attendu	29 (35)	38 (40)	67 (38)
Prix élevé du traitement	28 (34)	36 (38)	64 (36)
Manque d'opportunité ou de désir sexuel	32 (39)	23 (24)	55 (31)
Autre	12 (15)	11 (12)	23 (13)
Effets indésirables	6 (7)	9 (9)	15 (9)
Disparition des troubles de l'érection	4 (5)	7 (7)	11 (6)

Tableau 3 Prix des traitements par comprimé.

	<i>n</i> = 177 (%)	Prix (€)	Oubli du prix <i>n</i> (%)
<i>Génériques</i>			
Tadalafil 10 ; 20 mg	31 (18)	3,22 ± 1,13	3 (2)
Sildenafil	51 (29)	2,86 ± 1,27	6 (3)
<i>Princeps</i>			
Tadalafil 10 ; 20 mg	57 (32)	10,86 ± 3,12	3 (2)
Sildenafil	24 (14)	10,67 ± 2,97	4 (2)
Avanafil	6 (3)	8,95 ± 3,17	1 (1)
Tadalafil 2,5 ; 5 mg	4 (2)	3,35 ± 1,15	
Vardenafil	4 (2)	10,38 ± 2,25	

DE dont 75 % d'IPDE5, ce taux d'observance thérapeutique reste extrêmement bas.

Afin de trouver leur traitement au prix le plus faible, plus de la moitié des patients de l'étude avaient consulté plusieurs officines. Une majorité des malades avaient effectué une recherche sur internet dans ce même but. Dans ce contexte, un laboratoire commercialisant un IPDE5 a créé son propre site marchand. Pour appuyer sa démarche, le laboratoire affirme que 80 % des traitements par sildenafil proposés sur les boutiques en ligne sont des contrefaçons

[18]. Une étude de 2010 rapporte que les contrefaçons du Viagra® vendus sur internet contiennent des substances dangereuses, voire illicites [18,19]. L'European Alliance for Access to Safe Medicines a examiné les sites des pharmacies en ligne et révèle qu'elles n'emploient pas de pharmacien et n'exigent pas de prescription [20]. C'est la raison pour laquelle le Comité de Consultation Internationale sur la Médecine Sexuelle de 2015 recommande aux praticiens de sensibiliser leurs patients à ne pas acheter leur traitement sur internet [6].

Dans notre étude, malgré la part importante de patients ayant consulté des boutiques en ligne pour trouver le prix le plus compétitif, un seul patient a effectué l'achat en ligne. La littérature confirme l'attitude des patients à beaucoup consulter les pharmacies en ligne sans effectuer d'achat [21,22].

La principale limite de notre étude réside dans le manque de données sur les conditions socio-économiques des patients. Ces informations auraient permis de classer les patients et mieux analyser les causes de non-observance thérapeutique. Dans la littérature, les patients présentant un haut niveau d'éducation et ayant un emploi à temps complet semblent être plus observants au traitement par IPDE5 [23–25].

Les patients ont rapporté de nombreuses causes de non-observance thérapeutique : le coût élevé du traitement, un effet médicamenteux moins important que celui attendu, le manque d'opportunité ou de désir sexuel, la disparition des troubles sexuels, les effets indésirables. Les mêmes causes de non-observance thérapeutique sont retrouvées dans la littérature avec un classement par ordre de fréquence qui varie d'une étude à l'autre [7–11,23–25]. Les facteurs connus favorisant l'observance thérapeutique sont : un diagnostic précoce de DE, l'implication du partenaire dans le traitement de la DE, un haut niveau d'éducation, une DE d'origine psychologique, un emploi à temps complet, une DE de sévérité faible à modéré [7,11,23–25]. A contrario, les facteurs favorisant la non-observance thérapeutique sont : la DE sévère, le diabète, la DE de cause iatrogénique, les patients de moins de 40 ans, les patients de plus de 65 ans, les patients porteurs d'un cancer de la prostate [7,9,11,17].

Les taux de non-observance thérapeutique en raison du coût du traitement, constatés dans cette étude, sont à la limite supérieure par rapport à ceux de la littérature où ils variaient entre 5 et 40 % [7–11,23–25]. Ceci a pu être dû à un manque d'objectivité lors de la présentation de l'étude au patient par l'investigateur.

Pour évaluer l'observance thérapeutique, l'étude s'est basée sur la déclaration des patients par auto-questionnaire. Il existe des questionnaires plus objectifs tels que le « *Medication Possession Ratio* (MPR) » ou le « *Pill count* » qui permettent d'améliorer la véracité des réponses et par conséquent la mesure de l'observance thérapeutique [26].

Dans l'étude, le sildénafil orodispersible ne fait pas partie des traitements prescrits en raison de l'obtention récente de l'autorisation de mise sur le marché de cette galénique.

Conclusion

Les patients traités par IPDE5 princeps pour une dysfonction érectile avaient un taux de non-observance thérapeutique en raison du coût significativement aussi élevé que le taux de non-observance chez les patients traités par IPDE5 génériques.

Afin de diminuer au maximum le risque de non-observance en raison du coût, les praticiens devraient prescrire des IPDE5 génériques en première intention puis revoir le patient après la prescription pour s'assurer de sa bonne observance.

La prescription de gel intra-urétral paraît être une bonne alternative si le patient est peu observant aux IPDE5 en

raison du coût dans le cas et s'il peut bénéficier du remboursement du gel.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, Balon R, Fisher AD, Laumann E, et al. Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a consensus statement from the fourth international consultation on sexual medicine 2015. *J Sex Med* 2016;13:135–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.019>.
- [2] McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, et al. Incidence and prevalence of sexual dysfunction in women and men: a consensus statement from the fourth international consultation on sexual medicine 2015. *J Sex Med* 2016;13:144–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.034>.
- [3] Colson MH, Cuzin B, Faix A, Grellet L, Huyghes E. Current epidemiology of erectile dysfunction, an update. *Sexologies* 2018;27:e7–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sexol.2018.01.018>.
- [4] Montague D, Jarow J, Broderick G, Dmochowski R, Heaton J, Lue T, et al. Chapter 1: the management of erectile dysfunction: an aua update. *J Urol* 2005;174:230–9, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000164463.19239.19>.
- [5] Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010;57:804–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.02.020>.
- [6] Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaiyan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the fourth international consultation for sexual medicine (ICSM 2015). *J Sex Med* 2016;13:465–88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.01.016>.
- [7] Jiann B-P, Yu C-C, Su C-C, Tsai J-Y. Compliance of sildenafil treatment for erectile dysfunction and factors affecting it. *Int J Impot Res* 2006;18:146–9, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901379>.
- [8] Klotz T, Mathers M, Klotz R, Sommer F. Why do patients with erectile dysfunction abandon effective therapy with sildenafil (Viagra)? *Int J Impot Res* 2005;17:2–4, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901252>.
- [9] Conaglen HM, Conaglen JV. Couples' reasons for adherence to, or discontinuation of, pde type 5 inhibitors for men with erectile dysfunction at 12 to 24-month follow-up after a 6-month free trial. *J Sex Med* 2012;9:857–65, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02625.x>.
- [10] Carvalheira A, Forjaz V, Pereira NM. adherence to phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction in long-term users: how do men use the inhibitors? *Sex Med* 2014;2:96–102, <http://dx.doi.org/10.1002/sm2.31>.
- [11] Carvalheira AA, Pereira NM, Maroco J, Forjaz V. Dropout in the treatment of erectile dysfunction with pde5: a study on predictors and a qualitative analysis of reasons for discontinuation. *J Sex Med* 2012;9:2361–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02787.x>.
- [12] Colson MH, Cuzin B, Faix A, Grellet L, Huyghes E. Update on topical treatment of erectile dysfunction; Vitaros® in clinical practice. *Sexologies* 2018;27:59–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sexol.2018.01.012>.

- [13] Karsenty G, Marcelli F, Geoffroy R, Huygues E, Rigot J-M, Droupy S, et al. Drugs for sexual medicine. *Prog En Urol* 2013;23:1299–311, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2013.09.017>.
- [14] McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, et al. Risk factors for sexual dysfunction among women and men: a consensus statement from the fourth international consultation on sexual medicine 2015. *J Sex Med* 2016;13:153–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.015>.
- [15] Réseau CELTIPHARM. Étude sur la consommation de traitements contre la dysfonction érectile; 2015 [Data.gouv.fr. Accédé le 13 janvier 2019]. <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/etude-sur-la-consommation-de-traitements-contre-la-dysfonction-erectile/>.
- [16] Colson MH, Cuzin B, Faix A, Grellet L, Huyghes E. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: clinical practice guidelines. *Sexologies* 2018;27:37–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sexol.2018.01.009>.
- [17] Frederick LR, Cakir OO, Arora H, Helfand BT, McVary KT. Undertreatment of erectile dysfunction: claims analysis of 6.2 million patients. *J Sex Med* 2014;11:2546–53, <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12647>.
- [18] Campbell N, Clark JP, Stecher VJ, Goldstein I. Internet-ordered viagra (sildenafil citrate) is rarely genuine. *J Sex Med* 2012;9:2943–51, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02877.x>.
- [19] Jackson G, Arver S, Banks I, Stecher VJ. Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors pose significant safety risks. *Int J Clin Pract* 2010;64:497–504, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02328.x>.
- [20] European Alliance for Access to Safe Medicines. The Counterfeiting Superhighway; 2018 [accessed January 13, 2019] <https://eaasm.eu/index.php?cID=21&cType=document&download=1>.
- [21] Gouverneur A, Bourenane H, Chung A, Daguette C, Deva-rioux M, Malifarge L, et al. How people use the internet to find information on medicines? *Thérapie* 2014;69:169–75, <http://dx.doi.org/10.2515/therapie/2013074>.
- [22] Gombault V, Reif X. En 2012, plus d'une personne sur deux a déjà acheté sur Internet. Insee Première n(1453); 2013 [accédé le 13 janvier 2019] <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1453/ip1453.pdf>.
- [23] Rubio-Aurioles E, Reyes LA, Borregales L, Cairoli C, Sorsaburu S. A 6 month, prospective, observational study of PDE5 inhibitor treatment persistence and adherence in Latin American men with erectile dysfunction. *Curr Med Res Opin* 2013;29:695–706, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.791262>.
- [24] El-Meliegy A, Rabah D, Al-Mitwalli K, Mostafa T, Hussein T, Istarabadi M, et al. A 6-month, prospective, observational study of PDE5 inhibitor treatment persistence and adherence in Middle Eastern and North African men with erectile dysfunction. *Curr Med Res Opin* 2013;29:707–17, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.791263>.
- [25] Cairoli C, Reyes LA, Henneges C, Sorsaburu S. PDE5 inhibitor treatment persistence and adherence in Brazilian men: post-hoc analyses from a 6-month, prospective observational study. *Int Braz J Urol* 2014;40:390–9, <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.20140314>.
- [26] Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *BioMed Res Int* 2015;2015:1–12, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/217047>.