

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
29 mai 2013****MONOPROST 50 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose****Bte de 30 récipients unidoses de 0,2 mL (CIP : 34009 267 382 6 6)**

Laboratoire THEA

| | |
|-------------------------------|--|
| DCI | latanoprost |
| Code ATC (année) | S01EE01 (antiglaucomeux) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Liste(s) concernée(s) | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication(s) concernée(s) | « Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire » |

| | |
|--|---|
| SMR | SMR important |
| ASMR | MONOPROST 50 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à XALATAN 0,005 %, collyre en solution. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Traitement de première intention du glaucome à angle ouvert et de l'hypertonie intraoculaire. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM (procédure) | Date initiale (procédure décentralisée) : 14 février 2013 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |

| | | |
|--------------------|--|--|
| Classification ATC | 2012 S S01 S01E S01EE S01EE01 | Organes sensoriels Médicaments ophtamologiques Myotiques et antiglaucomateux Prostaglandines latanoprost |
|--------------------|--|--|

02 CONTEXTE

MONOPROST 50 mg/mL est le premier collyre à base de latanoprost présenté en récipient unidose sans conservateur. Actuellement, dans la classe des analogues de prostaglandines en collyre, seul SAFLUTAN (tafluprost, médicament non remboursable) est présenté en récipient unidose sans conservateur.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire. »

04 POSOLOGIE

« Posologie recommandée chez les adultes (y compris le sujet âgé) :

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s) une fois par jour. L'effet optimal est obtenu quand MONOPROST est administré le soir.

La posologie de MONOPROST ne doit pas dépasser 1 instillation par jour, en effet, il a été montré qu'une fréquence d'administration supérieure diminue l'effet hypotenseur sur la pression intraoculaire.

En cas d'oubli, le traitement doit être poursuivi normalement, par l'instillation suivante.

Population pédiatrique :

Aucune donnée n'est disponible avec la formule de MONOPROST. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le glaucome est une neuropathie localisée au niveau de la papille optique, lieu de rassemblement des fibres visuelles rétiniennes. Sa définition est anatomo-clinique : il se caractérise par l'association d'une atrophie du nerf optique (l'excavation du nerf optique étant le premier signe visible) et d'une altération du champ visuel, une pression intraoculaire (PIO) élevée ou normale. Bien que l'élévation de la pression intra-oculaire soit un facteur de risque majeur, une personne ayant une hypertension oculaire ne peut être considérée comme ayant un glaucome si les 2 autres signes pathognomoniques ne sont pas associés.

La pression intra-oculaire physiologique est définie par une valeur de 15 ± 6 mmHg fondée sur une étude statistique de la répartition des chiffres de pression intra-oculaire dans une population présumée saine. L'hypertension intra-oculaire est définie par une pression > 21 mmHg. Cette valeur seuil est par définition arbitraire.

Le traitement du glaucome à pression élevée et de l'hypertension oculaire est, dans la plupart des cas, médical, prescrit « à vie » et ne doit pas être interrompu inopinément. Le choix se fait essentiellement en fonction des contre-indications et des effets indésirables de chacune des classes thérapeutiques.

De nombreux médicaments sont disponibles, sous forme locale ou générale, agissant selon des mécanismes différents :

- diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse :
 - bêtabloquants,
 - agonistes alfa-2 adrénérgiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénaliniques,
 - myotiques et parasymphomimétiques,
 - analogues de prostaglandines.

Les collyres bêtabloquants et les analogues de prostaglandines sont prescrits en première intention.

Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants, sans dépasser en règle une trithérapie. Dans le cadre d'une bithérapie, un analogue de prostaglandine et un bêtabloquant peuvent être associés si l'un ou l'autre s'est révélé insuffisamment efficace ou inefficace en monothérapie de première intention.

Les autres classes de collyres hypotonisants sont prescrites :

- soit en première intention, en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêtabloquants et aux analogues de prostaglandines ;
- soit en deuxième intention, en monothérapie ou en association aux bêtabloquants ou aux analogues de prostaglandines lorsque ceux-ci n'ont pas une efficacité suffisante,

Dans certains cas non jugulables par le traitement topique, ce dernier, peut être associé à l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, par voie générale. En effet, les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) en limitent son utilisation.

Les conservateurs présents dans les collyres multidoses peuvent induire, du fait d'une administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire. Actuellement, peu de collyres antiglaucomateux sans conservateur sont disponibles. En 2009, l'EMA a publié une recommandation pour inciter les firmes pharmaceutiques à développer des traitements ophtalmiques sans conservateur du fait de leur mauvaise tolérance

oculaire¹. L'European Glaucoma Society² recommande les collyres sans conservateur plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire. Elle considère toutefois que l'élément le plus important à prendre en compte est le profil de tolérance globale du médicament.

Dans les cas les plus graves, la chirurgie peut s'imposer dès le diagnostic mais le traitement chirurgical s'adresse généralement aux patients en échec du traitement médical. La chirurgie est préférée lorsque le glaucome est évolué ou lorsque le sujet est jeune. La trabéculoplastie au laser peut être utilisée après échec du traitement médicamenteux et avant d'envisager la chirurgie.

¹ EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. 8 déc 2009

² European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes. 3^{ème} édition 2009. Edition Dogma.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs les plus proches (de la même classe pharmacothérapeutique) sont les autres analogues de prostaglandines indiqués dans le traitement du glaucome et de l'hypertonie intraoculaire :

| Principe actif | NOM Laboratoire | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|----------------|--|---|----------------|-------------|--|----------------------------|
| Latanoprost | XALATAN 0,005 % Collyre en solution (et générique) | Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire. Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée. | 06/04/2011 | Important | 19/03/2003 : Le passage en première intention ne modifie pas l'ASMR (niveau II) obtenue précédemment versus les bêtabloquants (avis du 8 octobre 1997). | oui |
| Bimatoprost | LUMIGAN 0,3 mg/mL Collyre en solution | Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire. | 06/06/2012 | Important | 01/09/2004 : Les données présentées à l'occasion du passage en première intention ne modifient pas l'ASMR de LUMIGAN (niveau III) attribuée précédemment (avis du 24 avril 2002). | oui |
| | LUMIGAN 0,1 mg/mL Collyre en solution | | 31/03/2010 | important | LUMIGAN 0,1 mg/ml est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUMIGAN 0,3 mg/ml. | oui |
| Travoprost | TRAVATAN 40 µg/mL Collyre en solution | Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert. | 09/05/2012 | Important | 26/11/2003 : Le passage en première intention ne modifie pas l'ASMR (niveau III) attribuée précédemment (avis du 23 janvier 2002). | oui |
| Tafluprost | SAFLUTAN 15 µg/ml Collyre en récipient unidose de 0,3 ml | Réduction de la pression intraoculaire élevée dans le glaucome à angle ouvert et dans l'hypertonie oculaire. En monothérapie chez les patients : - pour qui la formulation sans conservateur apporterait un bénéfice - insuffisamment contrôlés par un traitement de première intention - intolérants ou présentant une contre-indication au traitement de première intention En association aux bêtabloquants | 14/09/2011 | Insuffisant | Sans objet | non |

Les autres traitements du glaucome et de l'hypertonie intraoculaire sont :

Les bêtabloquants en monothérapie :

- bétaxolol : BETOPTIC, BENTOS
- carteolol : CARTEOL, CARTEABAC
- levobunolol : BETAGAN, LEVOBUNOLOL ALCON
- timolol : BETANOL, DIGAOL, GAOPTOL, NYOGEL, OPHTIM, TIMABAC, TIMOCOMOD, TIMOLOL CHAUVIN, TIMOPTOL

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

- brinzolamide : AZOPT
- dorzolamide : TRUSOPT

Les autres substances

- brimodinine : ALPHAGAN, génériques
- apraclonidine : IODIPINE
- pilocarpine : PILO, génériques

Les bêta-bloquants en association

- Avec un alfa-bloquant :
 - brimodinine/timolol COMBIGAN
- Avec un sympathomimétique :
 - pilocarpine/cartéolol CARPILO
 - pilocarpine/timolol PILOBLOQ
- Avec un analogue de prostaglandine :
 - bimatoprost/timolol GANFORT
 - latanoprost/timolol XALACOM
 - travoprost/timolol DUOTRAV
- Avec un inhibiteur de l'anhydrase carbonique :
 - dorzolamide/timolol COSOPT
 - brinzolamide/timolol AZARGA

Le SMR est important pour l'ensemble des ces médicaments

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les collyres à base de d'analogue de prostaglandine, en particulier XALATAN comportant du latanoprost, sont des comparateurs pertinents.

Aucun des collyres à base de prostaglandine actuellement remboursables n'est disponible dans une formulation sans conservateur.

07 INFORMATIONS INTERNATIONALES SUR LE MEDICAMENT

| Pays | Prise en charge | | |
|---------------------|----------------------------------|---|--|
| | Date de début de prise en charge | Oui/Non/Evaluation en cours | Périmètres (indications) et condition(s) particulières |
| Autriche | | Evaluation en cours | |
| Belgique | | Evaluation en cours pour la prise en charge (Prix obtenu) | |
| Bulgarie | | Evaluation en cours | |
| Chypre | | AMM non obtenue | |
| République Tchèque | | Evaluation en cours | |
| Allemagne | 01/01/2013 | Oui | Indication de l'AMM |
| Danemark | 14/11/2012 | Oui | Indication de l'AMM |
| Estonie | | Evaluation en cours | |
| Grèce | | Evaluation en cours | |
| Espagne | 19/01/2013 | Oui | |
| Finlande | 12/11/2012 | Oui | Indication de l'AMM |
| Islande | Evaluation en cours | Oui | Indication de l'AMM |
| Irlande | | Evaluation en cours | |
| Italie | | AMM non obtenue | |
| Lettonie | | Evaluation en cours | |
| Lituanie | | AMM non obtenue | |
| Luxembourg | | Evaluation en cours | |
| Pays-Bas | 18/01/2013 | Oui | Indication de l'AMM |
| Norvège | 21/03/2013 | Oui | Indication de l'AMM |
| Pologne | 04/03/2013 | Oui | Indication de l'AMM |
| Portugal | | Evaluation en cours | |
| Roumanie | | Evaluation en cours | |
| Slovénie | | Evaluation en cours | |
| République Slovaque | | Evaluation en cours | |
| Suède | 07/03/2013 | Oui | Restreint aux personnes intolérantes aux conservateurs |
| Suisse | 01/03/2013 | Oui | Indication de l'AMM |
| Royaume-Uni | 12/12/2012 | oui | Indication de l'AMM |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de MONOPROST repose principalement sur une étude de phase III (étude LT2345-PIII-12/08), dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de MONOPROST par rapport à XALATAN, autre collyre à base de latanoprost présenté en flacon multidose et formulé avec conservateur, chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.

Il s'agit d'une étude randomisée en simple aveugle : seul l'investigateur était masqué en raison du conditionnement primaire différent entre les deux spécialités, récipient unidose pour MONOPROST et flacon multidose pour XALATAN.

Schéma de l'étude :

Les patients devaient arrêter leur traitement habituel pendant les 6 semaines (42 jours \pm 3 jours) précédant le J0, afin de déterminer leur admissibilité au critère de la valeur de la PIO.

Les patients ont été traités par AZOPT seulement (brinzolamide 0,15 mg / ml, formulation contenant du chlorure de benzalkonium), une goutte dans l'œil(les yeux) atteint(s) deux fois par jour, matin et soir pendant 5 semaines (de J-42 à J-5). Le traitement par brinzolamide a ensuite été arrêté 5 jours avant la visite d'inclusion (J0).

A la visite d'inclusion, la PIO devait être comprise entre 22 et 34 mmHg dans les 2 yeux.

Critères d'inclusion :

- âge > 18 ans ;
- un œil ou deux yeux atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire déjà traité par monothérapie de XALATAN depuis au moins 9 mois (avec 3 mesures de PIO disponibles espacées de 3 mois) ;
- PIO stable sous traitement (\leq 18 mmHg) ;
- champ visuel équilibré défini par 2 champs visuels disponibles (avant dernier champ visuel datant de moins de 18 mois et le dernier de moins de 6 mois avec un intervalle d'au moins 6 mois entre les 2 champs visuels) ;
- épaisseur cornéenne \geq 500 μ m et \leq 580 μ m.
- PIO comprise entre 22 et 34 mmHg à la visite d'inclusion dans les 2 yeux après sevrage du traitement (brinzolamide) 5 jours avant.

Groupes de traitement :

- MONOPROST
- XALATAN

Posologie : 1 goutte dans l'œil(les yeux) atteint(s) 1 fois par jour à 21h00 (\pm 1 heure) pendant 3 mois.

Critère de jugement principal :

Evolution de la PIO (mesurée le matin à 9h00 (\pm 1 h) observée entre J0 et J84 sur l'œil le plus atteint (ou l'œil droit s'il n'y avait pas de différence de PIO entre les 2 yeux).

Analyse statistique :

L'analyse du critère de jugement principal a porté sur la population ITT modifiée définie par les patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement et pour lesquels un suivi de PIO était disponible pour l'œil le plus atteint en tenant compte de tous les points évaluables.

Un modèle mixte en situation de mesures répétées avec comme variables d'ajustement a été utilisé : la PIO basale, le traitement, la visite, le pays, le traitement avec l'interaction visite et la PIO de référence avec l'interaction visite.

Les différences entre les traitements ont été estimées avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % et la non-infériorité de MONOPROST par rapport au XALATAN était démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % ne dépassait pas 1,5 mmHg (seuil de non-infériorité).

Résultats :

Sur les 404 patients inclus et randomisés :

- 402 ont été traités : 213 dans le groupe MONOPROST et 189 dans le groupe XALATAN.
- 392 patients ont terminé l'étude : 206 dans le groupe MONOPROST et 186 dans le groupe XALATAN.

Dix patients ont arrêté prématurément l'étude : 7 (3,3 %) dans le groupe MONOPROST et 3 (1,6 %) dans le groupe XALATAN. Quatre patients se sont retirés en raison d'un effet indésirable : 3 patients dans le groupe MONOPROST (intolérance au médicament, prurit oculaire, et dépression majeure) et 1 patient dans le groupe XALATAN (conjonctivite allergique et migraine chez le même patient). Les autres patients ont été exclus pour des raisons non médicales d'une part et d'une PIO inférieure aux critères d'inclusion d'autre part.

La population ITT modifiée était composée de 353 patients : 189 (88,3 %) dans le groupe MONOPROST et 164 (86,3 %) dans le groupe XALATAN.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

Les patients inclus étaient âgés de $64,7 \pm 11,5$ ans en moyenne (24 et 93 ans).

A j-42, la valeur de la PIO était de $15,5 \pm 1,8$ mmHg dans le groupe MONOPROST et $15,4 \pm 1,8$ mmHg dans le groupe XALATAN.

A J0, les valeurs moyennes de PIO étaient de $24,1 \pm 1,8$ dans le groupe MONOPROST et $24,0 \pm 1,7$ mmHg dans le groupe XALATAN.

Variation de la PIO à 3 mois :

Après 3 mois (J0-J84), la baisse de PIO a été de $-8,6 \pm 2,6$ mmHg dans le groupe MONOPROST et de $-9,0 \pm 2,4$ mmHg dans le groupe XALATAN, soit une différence de $0,417 \pm 0,215$ mmHg avec un $IC_{95\%} = [-0,006 ; 0,840]$.

La borne supérieure de l' $IC_{95\%}$ de la différence entre les traitements étant inférieure au seuil de non-infériorité prédéfini (1,5 mmHg), il peut être conclu à la non-infériorité de MONOPROST par rapport à XALATAN en termes de variation de la PIO à 3 mois.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Données issues de l'étude de phase III versus XALATAN

En plus du suivi de la survenue de tous types d'événements indésirables oculaires et systémiques, le protocole de l'étude prévoyait l'évaluation à chaque visite des symptômes oculaires subjectifs lors de l'instillation et à distance de l'instillation, de même que les signes oculaires observés lors de l'examen à la lampe à fente.

Les symptômes oculaires subjectifs à l'instillation (prurit, brûlure/picotement, vision trouble, sensation d'œil collé, sensation de sécheresse oculaire, sensation de corps étranger) et à distance de l'instillation (sensation de sécheresse oculaire, irritation/picotement/brûlure, prurit, larmolement, sensation de corps étranger, éblouissement/gêne à la lumière) étaient évalués par le patient selon l'échelle suivante :

- 0 = rien
- 1 = présent mais non dérangeant
- 2 = dérangeant
- 3 = très dérangeant.

Le score total calculé est la somme des scores obtenus divisés par le nombre de symptômes perçus.

Les signes cliniques observés à la lampe à fente étaient les suivants :

- anomalie palpébrale
- ponctuation de la cornée
- inflammation de la chambre antérieure
- modification de la pigmentation de l'iris
- aspect anormal des cils/hypertrichose
- coloration anormale des paupières

Leur sévérité était évaluée à l'aide d'une échelle suivante :

- 0 = absent
- 1 = léger
- 2 = modéré
- 3 = sévère

La sévérité de l'hyperémie conjonctivale était évaluée à l'aide de l'échelle de Mac Monnies (score de 1 à 6).

Survenue des événements indésirables oculaires :

L'incidence globale des événements indésirables oculaires a été de 8,5 % (18/213) dans le groupe MONOPROST et de 11,6 % (22/189) dans le groupe XALATAN.

L'incidence des événements indésirables oculaires liés au traitement a été de 3,8 % (8/213) dans le groupe MONOPROST et de 5,3 % (10/189) dans le groupe XALATAN. Dans les 2 groupes, l'incidence pour chacun de ces événements indésirables oculaires a été faible : 0,5 % excepté la coloration de la cornée (1,6 %) et l'intolérance au médicament (2,1 %) dans le groupe XALATAN (voir tableau 1).

La survenue d'un événement indésirable oculaire a nécessité l'arrêt du traitement chez 2 patients du groupe MONOPROST (1 cas d'intolérance au traitement à J7 et 1 cas de prurit modéré à J28) et chez 1 patient du groupe XALATAN (conjonctivite allergique modérée à J9). Dans tous les cas ces événements indésirables ont été liés au traitement et les symptômes ont régressé à l'arrêt du traitement.

Aucun événement indésirable oculaire grave n'a été rapporté.

Tableau 1 : Evénements indésirables liés au traitement (ou pas de conclusion sur l'imputabilité au traitement)

| | MONOPROST (N = 213) | XALATAN (N=189) |
|--|--------------------------------|----------------------------|
| Evénements indésirables oculaires : | n (%) | n (%) |
| Intolérance au médicament | 1 (0,5) | 4 (2,1) |
| Prurit oculaire | 1 (0,5) | 1 (0,5) |
| Photophobie | 1 (0,5)* | 1 (0,5) |
| Irritation oculaire | 1 (0,5) | - |
| Prurit palpébral | 1 (0,5) | - |
| Sensation oculaire anormale | 1 (0,5) | - |
| Hémorragie du disque optique | 1 (0,5)* | - |
| Vision floue | 1 (0,5) | 1 (0,5) |
| Sensation de corps étranger | 1 (0,5) | 1 (0,5) |
| Inconfort oculaire | 1 (0,5) | 1 (0,5) |
| Corneal staining | - | 2 (1,6) |
| Conjonctivite allergique | - | 1 (0,5) |
| Oeil sec | - | 1 (0,5) |
| Augmentation des sécrétions lacrimales | - | 1 (0,5) |
| Hyperhémie conjonctivale | - | 1 (0,5) |
| Distichiasis | - | 1 (0,5) |

* : pas de conclusion possible sur le lien de causalité

Symptômes oculaires à l'instillation :

Le score total des symptômes oculaires à l'instillation a été plus faible dans le groupe MONOPROST que dans le groupe XALATAN à J42 (score de $0,15 \pm 0,51$ versus $0,41 \pm 1,03$; $p = 0,001$) et à J84 (score de $0,18 \pm 0,66$ versus $0,46 \pm 1,05$; $p = 0,001$). Toutefois, dans les deux groupes, ces symptômes ont été peu sévères (scores inférieurs à 1, le score de 1 correspondant à des symptômes présents mais non dérangeants) et la pertinence clinique de la différence entre les groupes est difficile à apprécier.

Symptômes oculaires à distance de l'instillation :

Le score total des symptômes oculaires à distance de l'instillation n'a pas été significativement différent entre les groupes MONOPROST et XALATAN à J42 ($0,47 \pm 1,19$ versus $0,65 \pm 1,54$, $p=0,057$) et à J84 ($0,47 \pm 1,37$ versus $0,69 \pm 1,73$, $p=0,053$).

Les événements indésirables oculaires à distance de l'instillation et reliés au traitement ont été observés chez 3,8 % des patients sous MONOPROST et 5,3 % de ceux sous XALATAN.

Signes oculaires (examen à la lampe à fente) :

L'hyperhémie conjonctivale³ a été présente dans les deux groupes mais de façon moins fréquente dans le groupe MONOPROST que dans le groupe XALATAN à J42 (20,2 % versus 30,6 %) et à J84 (21,4 % versus 29,1 %) (voir tableau 2).

Pour les autres signes, en particulier ceux caractéristiques des analogues de prostaglandines (modification de la couleur de l'iris, aspect anormal/hypertrichose des cils), aucune différence n'a été observée entre les groupes.

Tableau 2 : Score d'Hyperhémie conjonctivale (œil le plus atteint), à chaque visite

| Visite | MONOPROST (N = 213) | | | | XALATAN (N= 189) | | | | p |
|--------|---------------------|----------|---------|------------------|------------------|----------|-----|------------------|--------------|
| | score Hyperhémie | | | | score Hyperhémie | | | | |
| | 2 | 3-4 | 5-6 | total | 2 | 3-4 | 5-6 | total | |
| J0 | 36 (17,0) | 15 (7,0) | 1 (0,5) | 52 (24,5) | 38 (20,1) | 5 (2,6) | - | 43 (22,7) | ND |
| J15 | 42 (20,1) | 15 (7,1) | - | 57 (27,2) | 50 (26,9) | 11 (5,9) | - | 61 (32,8) | 0,181 |
| J42 | 31 (14,9) | 11 (5,3) | - | 42 (20,2) | 41 (22,0) | 16 (8,6) | - | 57 (30,6) | 0.003 |
| J84 | 34 (16,5) | 10 (4,9) | - | 44 (21,4) | 40 (21,5) | 14 (7,6) | - | 54 (29,1) | 0,019 |

Les données sont en nombre de patients (%).

Événements indésirables systémiques :

Aucun effet systémique lié au traitement n'a été rapporté dans le groupe MONOPROST versus 4 dans le groupe XALATAN soit 2,1 % (2 épisodes de céphalée chez un même patient, 1 cas d'étourdissement, 1 cas de migraine, 1 cas de palpitation et 1 cas de faiblesse musculaire). Tous étaient d'intensité légère.

Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents ont été oculaires, principalement ($\geq 1/10$) : augmentation de la pigmentation de l'iris, hyperhémie conjonctivale légère ou modérée, irritation oculaire (sensation de brûlure, grain de sable, démangeaison, picotement et sensation de corps étranger),

³ La sévérité de l'hyperhémie conjonctivale a été mesurée en utilisant une échelle photographique dérivée du questionnaire de McMonnies (2=faible, 3-4=modéré, 5-6=sévère).

modification des cils et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre : cas majoritairement recensés dans la population japonaise). Les effets indésirables systémiques ont été rares.

08.3 Résumé & discussion

Une étude randomisée, a comparé en simple aveugle (investigateur masqué) le latanoprost en unidose sans conservateur (MONOPROST) au latanoprost en flacon multidose avec conservateur (XALATAN) administré pendant 3 mois à 404 patients adultes ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertonie intraoculaire. La non-infériorité de MONOPROST a été démontrée par rapport à XALATAN en termes de baisse moyenne de la pression intra oculaire (PIO) mesurée le matin : - 8,6 ± 2,6 mmHg vs -9,0 ± 2,4 mmHg soit une différence de 0,417 ± 0,215 mmHg, la borne supérieure de l'IC_{95%} [-0,006 ; 0,840], étant inférieure au seuil prédéfini de non-infériorité (1,5 mmHg).

Les événements indésirables observés avec MONOPROST et XALATAN ont été principalement oculaires. L'incidence de ces événements oculaires a été de 4,7 % avec MONOPROST et de 8,5 % avec XALATAN.

Le score de ces symptômes oculaires à l'instillation a été plus faible avec MONOPROST qu'avec XALATAN mais la différence (maximum 0,26 point sur une échelle de 0 à 3) n'est pas cliniquement pertinente et les scores ont été faibles (<1 c'est-à-dire symptôme non dérangeant).

Le score des symptômes à distance de l'instillation n'a pas été différent entre MONOPROST et XALATAN

L'incidence de l'hyperhémie conjonctivale observée à la lampe à fente a été plus faible avec MONOPROST qu'avec XALATAN à J42 (20,2 % versus 30,6 %) et à J84 (21,4 % versus 29,1 %) mais l'intensité des hyperhémies a été faible à modérée excepté 1 cas sévère avec MONOPROST. Les signes observés avec les analogues de prostaglandine (modification de la couleur de l'iris, hypertrichose des cils)_n'ont pas été différents entre les groupes.

En conclusion, MONOPROST a été non-inférieur à XALATAN en termes de variation de la PIO à 3 mois. Le profil de tolérance des deux spécialités est similaire avec cependant une incidence de l'hyperhémie conjonctivale moindre avec MONOPROST qu'avec XALATAN. Aucune donnée de tolérance à long terme n'est disponible pour ces spécialités destinées à une administration au long cours. Par conséquent, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de la formulation de MONOPROST par rapport à celle de XALATAN.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

MONOPROST, collyre à base de latanoprost, est un traitement de première intention dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire. Etant sans conservateur son utilisation est à privilégier par rapport au même médicament avec conservateur plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hypertonie intraoculaire peut évoluer vers un glaucome à angle ouvert qui est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'augmentation de la PIO et préventif des complications de la maladie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.

- ▶ Intérêt de santé publique :

Le glaucome chronique à angle ouvert est une situation clinique qui constitue un fardeau de santé publique modéré

L'amélioration de la prise en charge du glaucome constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (GTNDO⁴).

Toutefois, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbidité pour MONOPROST, latanoprost en récipient unidose, par rapport à XALATAN, latanoprost en flacon multidose.

Cette spécialité n'apporte donc pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MONOPROST.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MONOPROST 50 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose, est important dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et aux posologies de l'AMM.

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 dans l'indication « Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire » et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

MONOPROST 50 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à XALATAN 0,005 %, collyre en solution.

⁴ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS- 2003)

010.3 Population cible

La population cible de MONOPROST est définie par les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.

Il existe peu de données épidémiologiques sur le glaucome et l'hypertonie intraoculaire et les données disponibles sont anciennes.

En 2003, en France, on estimait à 650.000 le nombre de patients traités pour un glaucome soit 2 % des français âgés de plus de 40 ans et environ 400.000 le nombre de patients atteints de glaucome méconnu du fait de l'absence de signe fonctionnel évocateur avant un stade très tardif (source GTNDO – avril 2003). Les données françaises les plus récentes ont été publiées en 2006.

Dans une première étude réalisée dans une population de 2 074 adultes (≥ 18 ans)⁵ assurés sociaux d'Ile de France venant réaliser un bilan de santé standardisé au Centre d'investigations préventives et cliniques, la prévalence des patients ayant une PIO > 21 mmHg (hypertonie intraoculaire ou glaucome à pression élevée) était de 10 % chez les hommes et de 6,4 % chez les femmes, soit, en rapportant ces données à la population française (données INED 2012), une population totale de 4,1 millions de personnes. La prévalence du glaucome confirmé était de 2,2 % chez les hommes et de 3,0 % chez les femmes.

Toutefois, l'auteur considère que ces prévalences sont surestimées en raison de biais méthodologiques, en particulier la non-représentativité de l'échantillon par rapport à la population générale. Par ailleurs, ces résultats, basés sur le diagnostic systématique, ne peuvent refléter la réalité de la population qui sera effectivement traitée.

Une deuxième étude⁶ a estimé, à partir d'une enquête téléphonique nationale réalisée auprès d'un échantillon représentatif de 5726 personnes, la prévalence des patients traités par collyres hypotonisants à 4,1 % dans la population des plus de 40 ans, soit 1,3 million de personnes.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

⁵ Bron A., Baudouin C., Nordmann J-P et al. Prévalence de l'hypertonie oculaire et du glaucome dans une population française non sélectionnée. J Fr Ophtalmol 2006;29(6):635-641

⁶ Vilain M, Nordman JP, Renard JP et al. Enquête Française Glaucome et Hypertonie 1 Jour (EFGH1J). J Fr Ophtalmol 2006;29:520-5