HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 novembre 2015

IOPIDINE 0,5 POUR CENT, collyre en solution
B/1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 338 389 8 0)
IOPIDINE 1 POUR CENT, collyre en solution
B/2 récipient unidose de 0,25 ml (CIP : 34009 341 054 3 2)

Laboratoire ALCON SAS

DCI	apraclonidine
Code ATC (2015)	S01EA03 (antiglaucomateux et myotiques)
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Liste concernée	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indications concernées	**IOPIDINE 0,5 POUR CENT, collyre en solution :** **« IOPIDINE 0,5 % est indiqué dans le traitement additionnel à court terme du glaucome chronique chez les patients recevant un traitement médical à la dose maximale tolérée et nécessitant une réduction supplémentaire de la pression intra-oculaire (PIO) afin de retarder le traitement au laser ou le traitement chirurgical.** **L'efficacité d'IOPIDINE 0,5 % à réduire la pression intra-oculaire diminue avec le temps chez la majorité des patients. Même si certains patients ont pu être traités avec succès par IOPIDINE 0,5 % sur de plus longues périodes, l'effet bénéfique n'excède pas un mois chez la plupart des patients.** **L'adjonction de IOPIDINE 0,5 % chez des patients utilisant déjà deux médicaments réduisant la formation d'humeur aqueuse (bêta-bloquant et inhibiteur de l'anhydrase carbonique) comme un traitement médical maximal toléré, ne se traduit pas nécessairement par un effet bénéfique supplémentaire. En effet, IOPIDINE 0,5 % agit en réduisant la formation d'humeur aqueuse et l'addition d'un troisième médicament agissant par ce mécanisme ne conduit pas nécessairement à un abaissement significatif de la pression intra-oculaire. »**

	<u>IOPIDINE 1 POUR CENT, collyre en récipient unidose :</u> **« IOPIDINE 1,0 % est indiqué pour contrôler ou prévenir les élévations post-chirurgicales de la pression intra-oculaire chez les patients venant de subir une intervention au laser au niveau du segment antérieur de l'œil (les études cliniques ont été conduites sur des trabéculoplasties, des iridotomies et des capsulotomies). »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : IOPIDINE 0,5 POUR CENT : 03/01/1995 (reconnaissance mutuelle) IOPIDINE 1 POUR CENT : 29/05/1996 (reconnaissance mutuelle) Rectificatifs le 20/09/2012 : mise à jour du RCP (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	S : Organes sensoriels S01 : Médicaments ophtalmologiques S01E : Antiglaucomateux et myotiques S01EA : Sympathomimétiques S01EA03 : Apraclonidine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/11/2010 (JO du 24/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 16/06/2010, la Commission a considéré que le SMR des spécialités IOPIDINE était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

<u>IOPIDINE 0,5 POUR CENT, collyre en solution :</u>

« IOPIDINE 0,5 % est indiqué dans le traitement additionnel à court terme du glaucome chronique chez les patients recevant un traitement médical à la dose maximale tolérée et nécessitant une réduction supplémentaire de la pression intra-oculaire (PIO) afin de retarder le traitement au laser ou le traitement chirurgical.

L'efficacité d'IOPIDINE 0,5 % à réduire la pression intra-oculaire diminue avec le temps chez la majorité des patients. Même si certains patients ont pu être traités avec succès par IOPIDINE 0,5 % sur de plus longues périodes, l'effet bénéfique n'excède pas un mois chez la plupart des patients.

L'adjonction de IOPIDINE 0,5 % chez des patients utilisant déjà deux médicaments réduisant la formation d'humeur aqueuse (bêta-bloquant et inhibiteur de l'anhydrase carbonique) comme un traitement médical maximal toléré, ne se traduit pas nécessairement par un effet bénéfique supplémentaire. En effet, IOPIDINE 0,5 % agit en réduisant la formation d'humeur aqueuse et l'addition d'un troisième médicament agissant par ce mécanisme ne conduit pas nécessairement à un abaissement significatif de la pression intra-oculaire ».

IOPIDINE 1 POUR CENT, collyre en récipient unidose :

« IOPIDINE 1,0 % est indiqué pour contrôler ou prévenir les élévations post-chirurgicales de la pression intra-oculaire chez les patients venant de subir une intervention au laser au niveau du segment antérieur de l'œil (les études cliniques ont été conduites sur des trabéculoplasties, des iridotomies et des capsulotomies) ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

◗ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/06/2008 au 31/05/2011).

◗ Depuis la dernière évaluation par la Commission, une modification du RCP de IOPIDINE 0,5% concernant notamment la rubrique « effets indésirables » (cf. tableau en annexe 1) a été réalisée.
Il a ainsi été précisé « qu'au cours d'études cliniques avec IOPIDINE, les effets indésirables les plus fréquents étaient l'hyperémie oculaire, le prurit oculaire et la conjonctivite survenant chez environ 12% à 23% des patients ».

◗ Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), IOPIDINE a fait l'objet de 39 684 prescriptions.
Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le glaucome chronique à angle ouvert et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte[1].

Le collyre multidose IOPIDINE 0,5% contenant du chlorure de benzalkonium, il convient de souligner que les conservateurs peuvent induire, du fait d'une administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire[2]. Actuellement, peu de collyres antiglaucomateux sans conservateur sont disponibles. Dans sa recommandation de

[1] European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014)
[2] Vaede D, Baudouin C,Warnet J-M. et al. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. Journal français d'ophtalmologie 2010 ; 33 : 505-24

2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society*[1] (2014), l'EMA conclut à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs et les traitements à long terme.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16 juin 2010, la place des spécialités IOPIDINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 16 juin 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 IOPIDINE 0,5 %, collyre en solution

- Le glaucome et l'hypertonie intraoculaire sont des maladies sévères pouvant entraîner la cécité.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses.
- Cette spécialité est un traitement de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité IOPIDINE 0,5 POUR CENT collyre en solution reste important dans les indications de l'AMM.

5.1.2 IOPIDINE 1 %, collyre en récipient unidose

- L'hypertonie intraoculaire est une maladie sévère pouvant entraîner la cécité.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité IOPIDINE 1 POUR CENT collyre en récipient unidose reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription des spécialités IOPIDINE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

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

- **Conditionnements**

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

Annexe 1 – tableau face/face des modifications du RCP – IOPIDINE 0,5%

RCP 2005	RCP 2015
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions […]	**4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** IOPIDINE est contre-indiqué chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase, des sympathomimétiques systémiques ou des antidépresseurs tricycliques (voir rubrique 4.3). […] En cas de traitement concomittant par plusieurs médicaments ophtalmiques topiques, attendre au moins 5 minutes entre chaque administration.
4.6. Grossesse et allaitement Il n'existe pas d'étude concernant l'utilisation de IOPIDINE 0,5 % chez la femme enceinte. IOPIDINE 0,5 % ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel apporté à la mère justifie le risque potentiel encouru par le fœtus. Des études réalisées chez l'animal ont montré l'absence d'effet tératogène chez le rat et le lapin. Une embryotoxicité a été observée lorsque les lapines gravides ont été exposées, par voie orale, à des doses d'apraclonidine (doses > 1,25 mg/kg/jour) qui étaient toxiques pour la mère et administrées pendant toute la période d'organogénèse à des taux (mg/kg/j) 60 fois supérieurs aux posologies de IOPIDINE 0,5 % recommandées pour une personne de 50 kg. Il n'a pas encore été établi si l'apraclonidine en topique est excrétée dans le lait maternel. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel, la prudence s'impose lorsque IOPIDINE 0,5 % est administré chez la femme qui allaite.	**4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** **Fertilité** Aucune étude n'a été conduite pour évaluer l'effet d'une administration topique oculaire de IOPIDINE sur la fertilité. **Grossesse** Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de IOPIDINE chez la femme enceinte. IOPIDINE n'est pas recommandé pendant la grossesse. Des études réalisées chez l'animal ont montré l'absence d'effet tératogène chez le rat et le lapin. Une embryotoxicité a été observée lorsque les lapines gravides ont été exposées, par voie orale, à des doses d'apraclonidine (doses > 1,25 mg/kg/jour) qui étaient toxiques pour la mère et administrées pendant toute la période d'organogénèse à des taux (mg/kg/j) 60 fois supérieurs aux posologies de IOPIDINE recommandées pour une personne de 50 kg. **Allaitement** Il n'a pas encore été établi si l'apraclonidine en topique est excrétée dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec IOPIDINE.

4.8. Effets indésirables	**4.9. Effets indésirables**	
L'utilisation de IOPIDINE 0,5 % peut entraîner une réaction d'intolérance oculaire (Voir rubrique 4.4.). Le délai moyen d'apparition de ces réactions était de 44 jours (1 à 127 jours). Au cours des études cliniques, le taux global d'abandons de traitement imputables à IOPIDINE 0,5 % était de 15 %. Les événements les plus courants conduisant à l'interruption du traitement étaient les suivants (par ordre décroissant de fréquence) : hyperémie oculaire, prurit oculaire, larmoiement augmenté, gêne oculaire, œdème des paupières, sécheresse de la bouche et sensation anormale dans l'œil. Au cours des études cliniques avec IOPIDINE 0,5 %, les effets indésirables suivants (incidences) ont été rapportés et considérés comme d'imputabilité plausible, vraisemblable ou certaine au traitement :	**Résumé du profil de sécurité** **Au cours d'études cliniques avec IOPIDINE, les effets indésirables les plus fréquents étaient l'hyperémie oculaire, le prurit oculaire et la conjonctivite survenant chez environ 12% à 23% des patients.** **Les effets indésirables suivants sont classés selon la convention suivante : très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100, <1/10), peu fréquents (≥1/1,000, <1/100), rares (≥1/10,000, <1/1,000), très rares (<1/10,000), ou indéterminés (ne peuvent être estimés sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.**	
	Classe de systèmes d'organes	**Terme préféré MedRA (voir rubrique 12.1)**
<u>Infections</u> Peu fréquents (≥ 0,1 % < 1 %) : pharyngite, rhinite.	***Infections et infestations***	*Fréquents : rhinite*
<u>Troubles psychiatriques</u> Peu fréquents (≥ 0,1 % < 1 %) : nervosité, dépression, insomnie.	***Troubles psychiatriques***	*Peu fréquents* : dépression, nervosité, insomnie
<u>Troubles du système nerveux</u> Fréquents (≥ 1 % < 10 %) : céphalée, dysgueusie. Peu fréquents (≥ 0,1 % < 1 %) : anomalie de la coordination, somnolence, vertige, paresthésie.	***Troubles du système nerveux***	*Fréquents* : céphalée, dysgueusie *Peu fréquents* : vertiges, anomalie de la coordination, somnolence, paresthésie
<u>Troubles oculaires</u> Très fréquents (≥ 10 %) : hyperémie oculaire, prurit oculaire. Fréquents (≥ 1 % < 10 %) : gêne oculaire, augmentation du larmoiement, œdème de la paupière, vision floue, sensation anormale dans l'œil, kératoconjonctivite sèche, conjonctivite, écoulement oculaire, vasconstriction conjonctivale (blanchiment). Peu fréquents (≥ 0,1 % < 1 %) : formation de croûtes sur le bord des paupières, follicules conjonctivaux, œdème conjonctival, œdème oculaire,	***Troubles oculaires***	*Très fréquents* : conjonctivite, prurit oculaire, hyperémie oculaire *Fréquents* : œdème de la paupière, œil sec, follicules conjonctivaux, sensation de corps étranger dans l'œil, formation de croûtes sur le bord des paupières, augmentation

trouble de la vision, douleur oculaire, anomalie de la paupière, kératite, blépharite, photophobie, érythème de la paupière, irritation oculaire, érosion cornéenne, infiltrats cornéens, kératopathie, desquamation au niveau de la paupière, rétraction de la paupière.		de l'écoulement lacrymal, gêne oculaire *Peu fréquents* : mydriase, kératite, kératopathie, réduction de l'acuité visuelle, dégradation de la vision, photophobie, vision trouble, érosion cornéenne, infiltrats cornéens, blépharospasme, blépharite, ptôsis de la paupière, érythème de la paupière, douleur oculaire, œdème oculaire, desquamation au niveau de la paupière, rétractation de la paupière, troubles vasculaires conjonctivaux, œdème conjonctival, écoulement oculaire, irritation oculaire
Troubles cardiaques Peu fréquents (≥ 0,1 % < 1 %) : douleur thoracique, œdème périphérique, arythmie. ~~La possibilité de bradycardie due à l'effet agoniste alpha-2-adrénergique de l'apraclonidine doit être prise en compte. Bien qu'aucun cas de bradycardie due au collyre IOPIDINE 0,5 % n'ait été rapporté au cours des études cliniques, des cas occasionnels ont été rapportés en pharmacovigilance.~~	***Troubles cardiaques***	*Peu fréquents* : douleur thoracique, œdème périphérique, arythmie
	Troubles vasculaires	*Peu fréquents* : vasodilatation
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Fréquents (≥ 1 % < 10 %) : sécheresse nasale. Peu fréquents (≥ 0,1 % < 1 %) : dyspnée, asthme, parosmie.	***Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux***	*Fréquents* : sécheresse nasale *Peu fréquents* : asthme, dyspnée, rhinorrhée, parosmie, irritation de la gorge
Troubles gastro-intestinaux Très fréquents (≥ 10 %) : sécheresse de la bouche. Peu fréquents (≥ 0,1 % < 1 %) :constipation, nausée.	***Troubles gastro-intestinaux***	*Fréquents* : sécheresse de la bouche *Peu fréquents* : nausée, constipation
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés Peu fréquents (≥ 0,1 % < 1 %) : dermatite de contact, dermatite, œdème de la face.	***Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés***	*Fréquents* : dermatite *Peu fréquents* : dermatite de contact, œdème de la face
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	***Troubles musculo-squelettiques***	*Peu fréquents* : myalgie

Peu fréquents (≥ 0,1 % < 1 %) : myalgie.	***et du tissu conjonctif***	
<u>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration</u> Fréquents (≥ 1 % < 10 %) : asthénie. Peu fréquents (≥ 0,1 % < 1 %) : malaise.	***Troubles généraux et accidents liés au site d'administration***	*Fréquents* : asthénie *Peu fréquents* : malaise, fatigue, irritabilité
<u>Investigations</u> Peu fréquents (≥ 0,1 % < 1 %) : coloration cornéenne.	***Investigations***	*Peu fréquents* : coloration cornéenne
	L'utilisation de IOPIDINE peut entraîner une réaction d'intolérance oculaire (Voir rubrique 4.4.). Le délai moyen d'apparition de ces réactions était de 44 jours (1 à 127 jours). Au cours des études cliniques, le taux global d'abandons de traitement imputables à IOPIDINE était de 15 %. Les événements les plus courants conduisant à l'interruption du traitement étaient les suivants (par ordre décroissant de fréquence) : hyperémie oculaire, prurit oculaire, larmoiement augmenté, gêne oculaire, œdème des paupières, sécheresse de la bouche et sensation anormale dans l'œil. La possibilité de survenue d'une bradycardie due à l'effet alpha-2-adrénergique de l'apraclonidine doit être prise en compte. Bien qu'aucun cas de bradycardie n'ait été rapporté lors de l'utilisation de IOPIDINE dans les études cliniques, des rapports occasionnels ont été reçus suite à la commercialisation du produit.	