

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 février 2019

latanoprost

MONOPROST 50 microgrammes/ml, collyre en solution en récipient unidose

B/30, récipients unidoses de 0,2 ml (CIP : 34009 267 382 6 6)

MONOPROST 50 microgrammes/ml, collyre en solution

B/1, flacon de 6 ml (CIP : 34009 300 834 6 8)

Laboratoire THEA PHARMA

Code ATC	S01EE01 (antiglaucomeux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure décentralisée) : - 14/02/2013 : MONOPROST 50 µg/mL, collyre en récipient unidose - 23/01/2017 : MONOPROST 50 µg/mL, collyre en flacon multidose L'AMM est associée à un PGR. Rectificatifs d'AMM en date 6 septembre 2017 modifiant les rubriques suivantes du RCP (cf. rubrique « 04.2. Tolérance » de cet avis et annexe) : - « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » - « 4.8. Effets indésirables » - « 6.3. Durée de conservation » - « 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01E Antiglaucomeux et myotiques S01EE Analogues de la prostaglandine S01EE01 latanoprost

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité MONOPROST en récipients unidoses inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23 novembre 2013 par arrêté du 19 novembre 2013 (JO du 22 novembre 2013). Renouvellement conjoint de MONOPROST en flacon multidose inscrit à compter du 12 septembre 2017 par arrêté du 8 septembre 2017 (JO du 12 septembre 2017).

Dans ses avis d'inscription du 29 mai 2013¹ et du 17 mai 2017², la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) des spécialités MONOPROST 50 microgrammes/ml, collyre était important dans les indications de l'AMM.

Pour rappel, les spécialités MONOPROST 50 microgrammes/ml en récipient unidose et en flacon multidose sont des collyres sans conservateur.

¹ Avis de la Commission du 29 mai 2013. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12748_MONOPROST_Ins_avis2_CT12748.pdf [accédé le 16/01/2019]

² Avis de la Commission du 17 mai 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16164_MONOPROST_QD_INS_Avis1_CT16164.pdf [accédé le 16/01/2019]

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- une étude de phase IV³ randomisée en ouvert qui a montré la non-infériorité d'une solution de latanoprost unidose sans conservateur (MONOPROST) par rapport à une solution de latanoprost multidose avec conservateurs (XALATAN) en termes de baisse moyenne de la pression intra oculaire à 3 mois chez des patients initialement équilibrés par un collyre de latanoprost avec conservateur en monothérapie
- deux études observationnelles non publiées (étude GOAL prospective et étude PASSY rétrospective) qui ont évalué la satisfaction en termes de tolérance des patients traités par analogues de la prostaglandine (étude GOAL) ou latanoprost (étude PASSY). Ces études ne seront pas détaillées compte-tenu de leurs limites méthodologiques.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 10 août 2012 au 30 avril 2016). Au cours de cette période, sur la base des données de la littérature et des signaux observés, une surveillance des signaux suivants a été mise en place : décollement séreux/choriorétinopathie, troubles gastro-intestinaux (incluant nausées et/ou vomissements et aggravation), hypertension et décharges oculaires. La surveillance de la tolérance oculaire à long terme de l'excipient hydroxystéarate de macroglycerol a été également mise en place suite à deux cas observés de réactions locales après usage à long terme du traitement.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, le PGR définissant les risques liés à l'utilisation du latanoprost a été actualisé (les risques ajoutés entre la première et la dernière version sont identifiés en gras dans le tableau ci-dessous).

³ Denis P; Monoprost French Study Group. [Unpreserved latanoprost in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. A multicenter, randomized, controlled study]. J Fr Ophtalmol. 2016 ; 39 : 622-30

Tableau 1. Résumé des risques identifiés au PGR (version 2.1 du 26 juin 2015) :

Risques identifiés importants	Réactions d'hypersensibilité Augmentation de la pigmentation de l'iris Pigmentation de la peau périoculaire Hypertrichose Augmentation du risque d'œdème maculaire incluant l'œdème maculaire cystoïde Augmentation du risque d'iritis/uvéite Augmentation du risque de récurrence ou d'exacerbation de kératite herpétique Asthme, exacerbation de l'asthme, dyspnée Troubles cardiaques
Risques potentiels importants	Surdosage local avec MONOPROST et/ou un traitement concomitant avec un autre analogue de la prostaglandine Usage chez la femme enceinte ou allaitante Mélanome Usage en pédiatrie Usage à des fins cosmétiques comme allongeur de cils (hypertrichose)
Information manquante	Tolérance oculaire à long terme (due à la forte concentration en hydroxystéarate de macrogolglycerol)

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP de la spécialité MONOPROST en conditionnement unidose ont été réalisées en date du 6 septembre 2017 dans les sections suivantes (cf. annexe) :

- « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » : ajout de précision sur l'absence d'effet observé du latanoprost sur la fertilité mâle ou femelle lors des études chez l'animal
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout de la photophobie (effet indésirable fréquent) et des modifications périorbitaires et palpébrales se traduisant par un creusement du sillon palpébral (très rare)
- « 6.3. Durée de conservation » : ajout de précisions sur les durées de conservation
- « 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur » : ajout d'un nouveau conditionnement

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité MONOPROST est estimé à 779 763 parmi lesquelles la quasi-totalité (99,7 %) sous forme unidose.

MONOPROST est majoritairement prescrit par des ophtalmologues (84 % des cas) et par des médecins généralistes (16 %). L'indication principale de prescription est le glaucome (88 % des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le glaucome et l'hypertonie oculaire et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5}). Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire qui lui est généralement associée. Ce traitement 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 alpha-2 adrénergiques,
- Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :

- adrénaline et composés adrénergiques,
- myotiques et parasympathomimétiques,
- 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 générale 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. Toutefois, les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) en limitent son utilisation.

Dans les cas les plus graves, la chirurgie peut s'imposer dès le diagnostic mais la chirurgie s'adresse généralement aux patients en échec du traitement médicamenteux. 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.

La Commission rappelle que les conservateurs présents dans les collyres peuvent induire, en cas d'administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire⁶ et que, de ce fait, les collyres sans conservateur doivent être privilégiés.

⁴ European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4ème édition. Juin 2014

⁵ Société Française du Glaucome. Recommandations SFG/SGO : Prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert. Consulté le 20/04/2018 : <http://www.leglaucome.fr/2014/recommandations-sfgsfo-prise-en-charge-du-glaucome-primitif-a-angle-ouvert/>

⁶ EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. 8 déc 2009

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 29 mai 2013 et du 17 mai 2017, la place de MONOPROST 50 µg/ml, collyre en solution 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 ses avis précédents du 29 mai 2013 et du 17 mai 2017, n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le glaucome et l'hypertonie oculaire sont des pathologies sévères pouvant entraîner la cécité.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'augmentation de la pression intraoculaire et préventif des complications de la maladie.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : MONOPROST 50 µg/ml, collyre en solution n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hypertonie intraoculaire.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MONOPROST 50 µg/ml, collyre en solution en récipient unidose et en flacon multidose 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 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.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE MONOPROST 50 µG/M, COLLYRE EN SOLUTION SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
4.6. Grossesse et allaitement [...] Fertilité Aucune donnée de fertilité n'est disponible.	4.6. Fertilité, grossesse et allaitement [...] Fertilité Aucun effet du latanoprost sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé lors des études chez l'animal (voir rubrique 5.3).
4.8. Effets indésirables [...] Les effets indésirables et leurs fréquences listées ci-dessous sont ceux décrits pour le produit de référence. Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit: très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100, <1/10), peu fréquents (≥1/1000, <1/100), rares (≥1/10000, <1/1000) et très rares (<1/10000). Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquence indéterminée : kératite herpétique. Affections du système nerveux : Fréquence indéterminée : céphalées, étourdissement. Affections oculaires : Très fréquents : 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), modifications 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). Fréquents : kératites ponctuées superficielles transitoires, le plus souvent asymptomatiques; blépharite; douleur oculaire. Peu fréquents : œdème palpébral; sécheresse oculaire; kératite; vision trouble; conjonctivite. Rares : iritis/uvéite (cas majoritairement rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque prédisposant associés); œdème maculaire; œdème cornéen et ulcérations cornéennes symptomatiques, œdème péri-orbitaire; cils mal orientés engendrant parfois une irritation oculaire; rangée supplémentaire de cils au niveau de l'ouverture des glandes de Meibomius (distichiasis).	4.8. Effets indésirables [...] Les effets indésirables et leurs fréquences listées ci-dessous sont ceux décrits pour le produit de référence. Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit: très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100, <1/10), peu fréquents (≥1/1000, <1/100), rares (≥1/10000, <1/1000) et très rares (<1/10000). Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquence indéterminée : kératite herpétique. Affections du système nerveux : Fréquence indéterminée : céphalées, étourdissement. Affections oculaires : Très fréquents : 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), modifications 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). Fréquents : kératites ponctuées superficielles transitoires, le plus souvent asymptomatiques; blépharite; douleur oculaire, photophobie. Peu fréquents : œdème palpébral; sécheresse oculaire; kératite; vision trouble; conjonctivite. Rares : iritis/uvéite (cas majoritairement rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque prédisposant associés); œdème maculaire; œdème cornéen et ulcérations cornéennes symptomatiques, œdème péri-orbitaire; cils mal orientés engendrant parfois une irritation oculaire; rangée supplémentaire de cils au niveau de l'ouverture des glandes de Meibomius (distichiasis). Très rare : modifications périorbitaires et palpébrales se traduisant par un creusement du sillon palpébral.

<i>Fréquence indéterminée</i> : kyste irien. <u>Affections cardiaques</u> : Très rares : aggravation de l'angine de poitrine chez des patients présentant une pathologie angineuse pré-existante. <i>Fréquence indéterminée</i> : palpitations. <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> : Rares : asthme, aggravation de l'asthme et dyspnée. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> : <i>Peu fréquents</i> : éruptions cutanées. Rares : réaction cutanée locale au niveau des paupières; coloration plus foncée des paupières. <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> : <i>Fréquence indéterminée</i> : myalgie; arthralgie. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> : Très rares : douleurs thoraciques. [...]	<i>Fréquence indéterminée</i> : kyste irien. <u>Affections cardiaques</u> : Très rares : angine de poitrine instable. <i>Fréquence indéterminée</i> : palpitations. <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> : Rares : asthme, aggravation de l'asthme et dyspnée. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> : <i>Peu fréquents</i> : éruptions cutanées. Rares : réaction cutanée locale au niveau des paupières; coloration plus foncée des paupières. <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> : <i>Fréquence indéterminée</i> : myalgie; arthralgie. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> : Très rares : douleurs thoraciques. c. Description des effets indésirables sélectionnés Aucune information n'a été fournie. d. Population pédiatrique Aucune donnée n'est disponible avec la formule de MONOPROST. [...]
6.3. Durée de conservation 2 ans dans le conditionnement extérieur. Après la première ouverture du sachet : utiliser les récipients unidoses dans les 7 jours suivants. Après ouverture d'un récipient unidose : utiliser immédiatement et le jeter après utilisation.	6.3. Durée de conservation 2 ans dans le conditionnement extérieur. Après la première ouverture du sachet : - Pour le sachet de 5 récipients unidoses : utiliser les récipients unidoses dans les 7 jours suivants. - Pour le sachet de 10 récipients unidoses : utiliser les récipients unidoses dans les 10 jours suivants. Après ouverture d'un récipient unidose : utiliser immédiatement et le jeter après utilisation.
6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 5 récipients unidoses (PEBD) contenant 0,2 ml de collyre en solution sont conditionnés en sachets (polyéthylène/aluminium/copolymère), par boîte de 1, 2, 6 ou 18 sachets. Une boîte contient 5 (1x5), 10 (2x5), 30 (6x5) ou 90 (18x5) récipients unidoses. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 5 récipients unidoses (PEBD) contenant 0,2 ml de collyre en solution sont conditionnés en sachets (polyéthylène/aluminium/copolymère ou polyéthylène/aluminium/polyester), par boîte de 1, 2, 6 ou 18 sachets. Ou 10 récipients unidoses (PEBD) contenant 0,2 ml de collyre en solution sont conditionnés en sachets (copolymère/aluminium/polyéthylène/papier), par boîte de 1, 3 ou 9 sachets. Une boîte contient 5 (1x5), 10 (2x5), 10 (1x10), 30 (6x5), 30 (3x10), 90 (18x5) ou 90 (9x10) récipients unidoses. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.