



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 décembre 2010

NEVANAC 1mg/ml, collyre en suspension
- Flacon (PEBD) de 5 ml, boîte de 1 (CIP 383 939-3).

Laboratoires ALCON

Népagénac

Liste I

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 11 décembre 2007

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

Népagéfénac¹

Excipient : chlorure de benzalkonium.

1.2. Indication

« Prévention et traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires liées à une chirurgie de la cataracte ».

1.3. Posologie

Utilisation chez les adultes et sujets âgés

« La posologie est d'une goutte dans le cul de sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s), 3 fois par jour, en commençant le jour précédant la chirurgie de la cataracte, puis en continuant le jour de l'intervention puis pendant les 2 premières semaines suivant l'intervention. Le traitement peut être prolongé aux 3 premières semaines post-opératoires sur décision du médecin. Une goutte supplémentaire doit être administrée 30-120 minutes avant l'intervention. »

Utilisation chez les enfants

NEVANAC n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans, compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Utilisation chez les insuffisants hépatiques et rénaux

NEVANAC n'a pas été étudié chez les patients ayant une maladie hépatique ou une insuffisance rénale. Il est éliminé principalement par biotransformation et l'exposition systémique est très faible après une instillation. Aucune adaptation de la posologie n'est justifiée chez ces patients.

Modalités d'administration

« Voie oculaire. Demander au patient de bien agiter le flacon avant utilisation. En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Demander au patient de conserver le flacon hermétiquement fermé quand il n'est pas utilisé. »

1 Le népagéfénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien et un analgésique. Il s'agit d'une prodrogue : après instillation oculaire, il est transformé en amféénac par les hydrolases des tissus oculaires. La plus grande partie de la conversion hydrolytique a lieu dans la rétine/choroïde puis dans l'iris/corps ciliaire et dans la cornée, en liaison avec le niveau de vascularisation des tissus. L'amféénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibe l'action de la prostaglandine H synthase (cyclooxygénase) qui est une enzyme nécessaire dans la production des prostaglandines.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC (2010) :

S : Organes sensoriels
S01 : Médicaments ophtalmiques
S01BC : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
S01BC10 : Népafénac

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison : autres collyres à base d'un anti-inflammatoire non stéroïdien indiqués dans la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires liées à une chirurgie de la cataracte :

- ACULAR 0,5% collyre en flacon (conservateur : chlorure de benzalkonium) (kétorolac trométhamine)
- VOLTARENE 0,1% collyre en récipient unidose (sans conservateur) et DICLOCED 0,1% collyre en flacon (conservateur : acide borique) ; (diclofénac)
- INDOCOLLYRE 0,1% en récipient unidose (sans conservateur) et en flacon (conservateur : mercurothiolate sodique ou thiomersal) (indométacine)
- OCUFEN 0,03% en récipient unidose (sans conservateur) (flurbiprofène)

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

- Collyres anti-inflammatoires contenant un corticoïde (FLUCON, VEXOL) ou associant un corticoïde et un antibiotique (FRAKIDEX, MAXIDROL, TOBRADEX)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Données d'efficacité

Le dossier clinique repose sur les résultats de deux études de doses et de quatre études comparatives randomisées visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la suspension ophtalmique NEVANAC (népafénac). Les deux études de doses ont montré que deux dosages de népafénac ont des effets comparables sur l'inflammation : les dosages 0,3 mg/ml et 1 mg/ml. Cependant, les études de phase III ont été réalisées avec le dosage à 1 mg/ml².

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté les résultats d'une étude versus placebo (C-03-32) et d'une étude versus placebo et versus kétorolac trométhamine (C-04-65).

Etude versus placebo

Méthodologie

Protocole	Méthodologie	Population	Traitement	Posologie	Durée du traitement
C-03-32 (N = 490)	Etude randomisée, contrôlée, en double aveugle, en groupes parallèles	Patients de 18 ans et plus pour lesquels une chirurgie de la cataracte avec implantation d'une lentille intraoculaire est planifiée	<ul style="list-style-type: none">• NEVANAC 1 mg/ml• PLACEBO	<ul style="list-style-type: none">• 1 goutte 3 fois/ jour• 1 goutte 3 fois/ jour	16 jours

Posologie : 1 goutte de NEVANAC 1 mg/ml collyre en suspension ou de placebo a été administrée 3 fois par jour, le jour précédent la chirurgie de la cataracte, le jour de l'intervention et 14 jours après la chirurgie. Une goutte supplémentaire était administrée avant l'intervention. Les visites de suivi étaient réalisées 1 jour (J1), 3 jours (J3), 7 jours (J7) et 14 jours (J14) après l'intervention.

Le critère principal d'efficacité de l'étude a été le pourcentage de guérison (score de cellules inflammatoires + érythème = 0) à la visite du 14ème jour (J14). Les cellules inflammatoires et l'érythème, marqueurs de l'inflammation oculaire, ont donc servi de base pour évaluer l'efficacité de la spécialité. Ces cellules inflammatoires ont été quantifiées à la lampe à fente par l'investigateur sur une échelle à 5 niveaux (0 = aucune à 4 = plus de 30 cellules) et l'érythème sur une échelle à 4 niveaux (0 = non visible à 3 = très important).

Le pourcentage de patients sans douleur oculaire³ a été un critère secondaire.

Résultats de l'étude

L'évaluation de l'efficacité de NEVANAC 1 mg/ml collyre en suspension a été réalisée sur 476 patients (243 patients pour NEVANAC 1 mg/ml collyre en suspension et 233 pour le placebo) pour les analyses en « intention de traiter ». A J14, le pourcentage de guérison a été plus élevé (62,6 %) avec NEVANAC 1 mg/ml qu'avec placebo (17,2%), $p < 0,0001$, ITT.

De plus, à toutes les visites post-opératoires, le pourcentage de patients sans douleur oculaire avec NEVANAC 1 mg/ml a été supérieur à celui avec placebo ($p < 0,0001$).

2 Cf. rapport d'évaluation de l'EMA : p20/39 de l'EPAR.

3 La douleur oculaire a été évaluée par l'investigateur sur une échelle à 6 niveaux (de 0 = aucun à 5 = sévère) selon les critères suivants : sensation d'avoir quelque chose dans l'œil, y compris sensation de corps étranger, douleur lancinante.

Etude versus placebo et versus kétorolac trométhamine

Méthodologie

Protocole	Méthodologie	Population	Traitement	Posologie	Durée du traitement
C-04-65 (N = 227)	Etude randomisée, contrôlée, en double aveugle, en groupes parallèles	Patients de 18 ans et plus, pour lesquels une chirurgie de la cataracte avec implantation d'une lentille intraoculaire est planifiée	<ul style="list-style-type: none">• NEVANAC 1 mg/ml (N = 77)• Kétorolac 5 mg/ml (N = 73)• Placebo (N = 77)	<ul style="list-style-type: none">• 1 goutte 3 fois/jour• 1 goutte 3 fois/jour• 1 goutte 3 fois/jour	23 ± 2 jours

Posologie : 1 goutte de NEVANAC 1 mg/ml, de Kétorolac 5 mg/ml ou de placebo était administrée 3 fois par jour, le jour précédant la chirurgie de la cataracte, le jour de l'intervention et 3 semaines après l'intervention. Une goutte supplémentaire était administrée 30 à 120 minutes avant l'intervention. Les visites de suivi étaient réalisées 1 jour (J1), 3 jours (J3), 7 jours (J7), 14 jours (J14), 21 jours (J21) et 28 jours (J28) après l'intervention.

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité de NEVANAC 1 mg/ml collyre en suspension par rapport au placebo et la non infériorité de NEVANAC 1 mg/ml collyre en suspension par rapport au Kétorolac 5 mg/ml.

Le critère principal d'efficacité a été la supériorité de NEVANAC 1 mg/ml versus placebo en termes de pourcentage de guérison (score des cellules inflammatoires = 0 et d'érythème = 0) à la visite du 14ème jour (J14).

Parmi les critères secondaires d'efficacité ont été évaluées :

- La non infériorité de NEVANAC 1 mg/ml par rapport au Kétorolac 5 mg/ml sur le score moyen cellules inflammatoires + érythème à J21.
- La comparaison de NEVANAC 1 mg/ml collyre en suspension versus Kétorolac 5 mg/ml en ce qui concerne :
 - le pourcentage de patients pour lesquels le traitement a échoué (basé sur les scores de cellules inflammatoires, d'érythème et de douleur oculaire),
 - le pourcentage de patients sans douleur oculaire (évaluée par l'investigateur),
 - l'évaluation de la gêne à l'instillation (sensation de brûlure, de picotement) par le patient à J7 sur une échelle à 5 niveaux (de 0 = aucune à 4 = très importante).

Résultats de l'étude

Sur les 227 patients inclus dans l'étude, les résultats d'efficacité ont concerné 225 patients (76 patients pour NEVANAC 1 mg/ml, 73 pour Kétorolac 5 mg/ml et 76 pour le placebo).

Le pourcentage de guérison à J14 a été plus élevé dans le bras NEVANAC 1 mg/ml collyre (76,3 %) en suspension que dans le bras placebo (59,2 %), $p = 0,0241$.

Concernant la comparaison au kétorolac trométhamine, seuls sont disponibles les résultats de critères secondaires d'efficacité : NEVANAC 1 mg/ml a été jugé non inférieur à Kétorolac 5 mg/ml sur le score moyen de cellules inflammatoires + érythème à J21. L'intervalle de confiance bilatéral à 95 % de la différence entre les 2 groupes de traitement a été de -0,3 à 0,3 à J21. La borne inférieure n'a pas excédé la marge de non infériorité définie *a priori* de 1 unité. De plus, le pourcentage de patients guéris à J14 a été plus élevé avec NEVANAC qu'avec Kétorolac trométhamine 5 mg/ml, $p \leq 0,0319$. Le pourcentage de patients sans douleur oculaire a aussi été plus élevé dans le bras NEVANAC à J3, $p \leq 0,0366$. Par ailleurs, le confort à l'instillation à J7 sur une échelle à 5 niveaux NEVANAC a été jugé meilleur par le patient avec NEVANAC qu'avec Kétorolac 5 mg/ml, $p = 0,0158$.

Discussion

- Sur le plan méthodologique, les données cliniques disponibles ne soulèvent pas de question.
- L'évaluation de l'efficacité est basée sur des critères d'inflammation de la chambre antérieure de l'œil mesurée de manière subjective par l'examen à la lampe à fente. On ne sait pas si l'administration d'un collyre anti-inflammatoire permet de faciliter le travail chirurgical, diminuer les complications tardives post-opératoires et/ou la durée d'hospitalisation ou de convalescence. Les résultats des critères secondaires n'ont qu'un caractère exploratoire.

NB. L'innocuité et l'efficacité de NEVANAC n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

3.2. Effets indésirables

- Selon les données de l'AMM, lors des études cliniques ayant inclus plus de 800 patients traités avec NEVANAC collyre, environ 5% des patients ont eu des effets indésirables conduisant à une interruption du traitement dans 0,5% des cas (ce taux a été de 1,3% chez les patients ayant reçu le placebo). Aucun effet indésirable grave lié au NEVANAC n'a été rapporté dans ces études. Les effets indésirables classés comme fréquents ($\geq 1/10$) ont été : « maux de tête, kératite ponctuée, douleur oculaire, vision trouble, prurit oculaire, œil sec, sensation de corps étranger dans les yeux, croûtes sur le bord des paupières. »
- Le chlorure de benzalkonium (conservateur) peut entraîner une irritation et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Des kératopathies ponctuées et/ou des kératopathies ulcéraives toxiques ont été rapportées ce qui rend nécessaire une surveillance étroite des patients en cas d'utilisation fréquente ou prolongée.

Par ailleurs,

- L'utilisation d'un anti-inflammatoire topique peut entraîner une kératite. Chez quelques patients ayant une prédisposition, l'utilisation continue d'AINS topiques peut entraîner une perte épithéliale, un amincissement de la cornée, une érosion cornéenne, un ulcère cornéen ou une perforation de la cornée. Ces effets peuvent menacer le pronostic visuel.
- Les données obtenues suite à la commercialisation d'AINS topiques suggèrent que les patients ayant une intervention ophtalmologique compliquée, une dénervation cornéenne, des pertes épithéliales cornéennes, un diabète sucré, des maladies de la surface oculaire (ex : syndrome sec), une arthrite rhumatoïde ou des interventions ophtalmologiques répétées sur une courte période peuvent avoir une augmentation du risque d'effets indésirables cornéens pouvant menacer le pronostic visuel. Leur utilisation prolongée peut augmenter la fréquence et la gravité des effets indésirables cornéens.

Réf. : données extraites du RCP.

3.3. Conclusion

L'évaluation clinique de NEVANAC repose sur deux études randomisées ayant comparé en double aveugle NEVANAC (1 goutte x 3/j) au placebo et/ou au kétorolac trométhamine (5 mg/ml) dans la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires après chirurgie de la cataracte. Le traitement a été débuté la veille de l'intervention, puis administré le jour de l'intervention et jusqu'à 2-4 semaines après l'intervention. Tous les patients ont également reçu une antibioprophyllaxie. L'efficacité a été mesurée de manière subjective par la quantification des cellules inflammatoires de la chambre antérieure à l'examen à la lampe à fente.

Dans l'étude, versus placebo, le pourcentage de guérison à J14, définie par la quantification de l'inflammation et de l'érythème, a été plus élevé avec NEVANAC qu'avec placebo (62,6 % vs 17,2%, $p < 0,0001$).

Dans l'étude versus placebo et substance active, le pourcentage de guérison à J14, définie par la quantification de l'inflammation et de l'érythème, a été plus élevé avec NEVANAC qu'avec le placebo (76,3 % vs 59,2 % ; $p = 0,024$) et non-inférieur au kétorolac pour diminuer l'inflammation et la douleur oculaire et selon les patients légèrement plus confortable à l'instillation.

Le profil de tolérance de NEVANAC est comparable à celui des autres collyres à base d'anti-inflammatoire non stéroïdien (kératite ponctuée, douleur oculaire, vision trouble, prurit oculaire, œil sec, sensation de corps étranger dans les yeux), L'excipient (chlorure de benzalkonium) peut entraîner une irritation voire une kératopathie ulcérate.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

La cataracte est l'opacification de tout ou partie du cristallin. Son évolutivité est très variable. Elle est le plus souvent liée à l'âge. L'opacité cristalliniennne et la cataracte sont des conséquences normales du vieillissement. Les autres étiologies sont traumatiques ou congénitales. Certains facteurs de risque ont été identifiés : diabète, forte myopie, médicaments (corticothérapie au long cours, diurétiques thiazidiques, phénothiazines, amiodarone, isotrétinoïne, cytotoxiques), radiations ultraviolettes B, tabagisme et alcoolisme. La cataracte est la première cause de cécité dans le monde ; elle est à l'origine d'un handicap visuel et d'une altération de la qualité de vie en limitant les actes de la vie quotidienne (lecture, conduite automobile ...).

NEVANAC est un traitement à visée préventive et symptomatique de la douleur et de l'inflammation post-opératoires liées à une chirurgie de la cataracte dont le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Intérêt de santé publique :

La cataracte représente un fardeau de santé publique modéré. L'amélioration de sa prise en charge ne constitue pas un besoin s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie de santé publique.

Compte-tenu des alternatives thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de NEVANAC sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités par une chirurgie de la cataracte.

La transposabilité des données des essais est acceptable.

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

Il existe des alternatives médicamenteuses : ce sont les autres collyres à base d'un anti-inflammatoire non stéroïdien ou d'un corticoïde.

Conclusion : le service médical rendu par NEVANAC est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

NEVANAC n'apporte pas d'amélioration du service médical (ASMR V) dans la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires liées à une chirurgie de la cataracte par rapport aux autres collyres à base d'un AINS.

4.3 Place de NEVANAC dans la stratégie thérapeutique⁴

La seule thérapeutique efficace de la cataracte est chirurgicale : remplacement du cristallin opaque par un implant artificiel. La technique de référence est l'extraction extra capsulaire par phacoémulsification avec pose d'un implant. Il a été démontré que les interventions chirurgicales amélioraient l'acuité visuelle, la qualité de vie et la capacité des patients à la conduite automobile. L'inflammation postopératoire est une complication fréquente que l'on prévient par l'instillation de collyres à base de corticoïdes ou d'anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Le traitement est habituellement commencé le jour de l'opération, voire 2 ou 3 jours avant pour les AINS et diminué progressivement sur une période de 3 à 4 semaines. Les collyres à base de corticoïdes, exposant au risque d'hypertension intraoculaire, sont réservés aux états inflammatoires sévères.

⁴ Conditions de réalisation de la chirurgie de la cataracte: environnement technique. Rapport d'évaluation du Service évaluation des actes professionnels. Haute Autorité de Santé, juillet 2010. Ce rapport est téléchargeable www.has-sante.fr

Place de NEVANAC collyre dans la prise en charge des patients

NEVANAC représente une alternative supplémentaire dans la prise en charge de l'inflammation oculaire observée dans les suites immédiates de la chirurgie de la cataracte. En effet, les données cliniques disponibles ne permettent de différencier NEVANAC des autres collyres à base d'anti-inflammatoire non stéroïdien.

4.4 Population cible

Définition

La population cible de NEVANAC est représentée par les patients subissant une chirurgie de la cataracte.

Estimation de la population cible

En France, la cataracte toucherait plus de 20 % de la population à partir de 65 ans et plus de 60 % à partir de 85 ans⁵. En 2009, 639 836 séjours hospitaliers ont concerné l'extraction du cristallin.

La population cible peut être estimée sur la base du nombre d'actes de chirurgie de la cataracte. En 2009, il y a eu 643 320 interventions de cataracte en France selon les données du PMSI. NB. Ce nombre augmente chaque année et le nombre d'interventions de la cataracte en 2010 pourrait être estimé à 680 000 selon le laboratoire.

Sur ces bases, la population cible de NEVANAC serait au maximum comprise entre 650 000 et 700 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'A.M.M.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Note. La Commission regrette l'absence de conditionnement unidose sans conservateur pour NEVANAC.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.

⁵ Point d'information sur la chirurgie de la cataracte en France – assurance maladie – 11 septembre 2008.