

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 juillet 2016***Date d'examen par la Commission : 29 juin 2016****tropicamide, chlorhydrate de phényléphrine,
chlorhydrate de lidocaïne*****MYDRANE 0,2 mg/ml + 3,1 mg/ml + 10 mg/ml, solution injectable**

Boîte de 1 ampoule de 0,6 ml avec aiguille filtre (CIP : 34009 550 153 8 3)

Boîte de 20 ampoules de 0,6 ml avec aiguille filtre (CIP : 34009 550 153 9 0)

Boîte de 100 ampoules de 0,6 ml avec aiguille filtre (CIP : 34009 550 154 1 3)

Laboratoire THEA FRANCE

Code ATC	S01FA56 (mydriatique associé)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« MYDRANE est indiqué dans la chirurgie de la cataracte afin d'obtenir une mydriase et une anesthésie intraoculaire au cours de l'intervention chirurgicale. MYDRANE est indiqué chez l'adulte uniquement. »

SMR	Important
ASMR	MYDRANE 0,2 mg/ml + 3,1 mg/ml + 10 mg/ml, solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres mydriatiques en collyres et insert ophtalmiques.
Place dans la stratégie thérapeutique	MYDRANE est un traitement de première intention pour la réalisation d'une mydriase avant chirurgie de la cataracte.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	08/02/2016 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.
Classification ATC	S Organes sensoriels S01 Ophtalmologie S01F Mydriatiques et cyclopégiques S01FA Anticholinergiques S01FA56 Tropicamide et associés

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités de la spécialité MYDRANE, solution injectable par voie intracaméculaire, comportant deux mydriatiques (le tropicamide, un anticholinergique, et le chlorhydrate de phényléphrine, un alpha-sympathomimétique) et un anesthésique local (le chlorhydrate de lidocaïne).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« MYDRANE est indiqué dans la chirurgie de la cataracte afin d'obtenir une mydriase et une anesthésie intraoculaire au cours de l'intervention chirurgicale.
MYDRANE est indiqué chez l'adulte uniquement. »

04 POSOLOGIE

« Voie intracaméculaire. Une ampoule à usage unique par œil.
MYDRANE doit être administré par un chirurgien ophtalmologiste.

Posologie

MYDRANE doit être utilisé uniquement chez les patients ayant présenté une dilatation satisfaisante de la pupille suite à l'administration d'agents mydriatiques topiques lors d'une consultation antérieure.

Adultes

Injecter lentement par voie intracaméculaire 0,2 ml de MYDRANE en une seule injection au début de l'intervention chirurgicale.

Populations particulières

Sujets âgés

L'adaptation posologique n'est pas nécessaire.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de MYDRANE chez l'enfant âgé de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.

Insuffisants rénaux

Etant donné la faible dose utilisée et la très faible exposition systémique (voir rubrique 5.2 du RCP), aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisants hépatiques

Etant donné la faible dose utilisée et la très faible exposition systémique (voir rubrique 5.2 du RCP), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La cataracte est une opacification du cristallin, il peut s'agir d'une petite opacité locale ou d'une perte diffuse et générale de la transparence. Pour être cliniquement significative, la cataracte doit causer une diminution majeure de l'acuité visuelle ou une déficience fonctionnelle. (Mobilité, lecture, travail...). Les symptômes les plus communs sont : réduction de l'acuité visuelle, photophobie, éblouissement, myopisation et diplopie monoculaire. La cataracte la plus fréquente est due à l'âge, l'opacification du cristallin augmentant avec le vieillissement.

La chirurgie est la seule stratégie thérapeutique de la cataracte. Elle est indiquée lorsque la fonction visuelle est réduite à un niveau qui interfère avec les activités quotidiennes du patient. La décision est basée sur l'acuité visuelle, la déficience visuelle et le potentiel d'avantages fonctionnels. La procédure consiste à remplacer le cristallin opacifié par une lentille artificielle appelé lentille intraoculaire ou implant intraoculaire. La technique la plus utilisée est la phacoémulsification (très petite incision au niveau de la cornée).

L'obtention d'une dilatation de la pupille est obtenue par instillation de collyres mydriatiques (induisant une dilatation de la pupille) et/ou cyclopégiques (induisant une paralysie du muscle ciliaire). Le tropicamide (anti-cholinergique), ayant une action mydriatique et cyclopégique et du fait de sa bonne tolérance, est le plus utilisé. Toutefois, il est souvent associé à un alpha-sympathomimétique tel que la phényléphrine pour obtenir une synergie d'action et une dilatation maximale de la pupille. Différents collyres de tropicamide et de phényléphrine sont disponibles ainsi qu'une association sous forme d'insert ophtalmique (MYDRIASERT).

Les patients reçoivent en pré-opératoire un traitement anesthésiant par voie locale topique (le plus fréquemment) ou par injection ou une combinaison des deux techniques, par voie locorégionale par injection rétrobulbaire ou péribulbaire ou par voie générale (en cas de contre-indication de l'anesthésie locale)¹. Les anesthésiques classiquement utilisés par voie topique sont les collyres de tétracaïne et d'oxybuprocaïne. La xylocaïne et la lidocaïne sont utilisées en injection sous-ténonienne ou par voie intracaméculaire (hors AMM). La lidocaïne est aussi utilisée sous forme de gel (utilisation hors AMM du gel urétral de lidocaïne) ou contenue dans un produit viscoélastique administré par voie locale ou par voie intracaméculaire (VISTHESIA, dispositif médical).

En conséquence, le besoin thérapeutique pour l'obtention d'une dilatation de la pupille dans le cadre de la chirurgie de la cataracte et de l'administration d'un anesthésique au cours de la chirurgie en complément de l'anesthésie pré-opératoire est couvert par les spécialités actuellement disponibles. MYDRANE est le premier médicament associant deux mydriatiques et un anesthésique, administré par voie intracaméculaire, afin d'obtenir une mydriase et une anesthésie intraoculaire au cours de la chirurgie de la cataracte. Les principes actifs de MYDRANE sont déjà commercialisés sous forme de collyre ou d'insert ophtalmique.

¹ Rapport d'évaluation de la HAS (2010) : « Conditions de réalisation de la chirurgie de la cataracte : environnement technique. »

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/rapport_chirurgie_cataracte.pdf

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

MYDRANE est le seul médicament injectable par voie intracaméculaire comportant deux mydriatiques et un anesthésique ayant une indication dans le cadre de la chirurgie de la cataracte. Les patients recevant un protocole d'anesthésie pré-opératoire, l'activité principale de MYDRANE est l'obtention d'une mydriase. Par conséquent, les comparateurs les plus pertinents sont les mydriatiques et cyclopégiques administrés par voie locale.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Anti-cholinergiques					
MYDRIATICUM 2 mg/0,4 ml , collyre en récipient unidose Tropicamide <i>Théa</i>	Obtention d'une mydriase : - à but diagnostic : permettant la réalisation des examens du fond d'œil ; - à but thérapeutique : en particulier, en pré-opératoire et avant photocoagulation.	09/05/2012 (renouvellement de l'inscription)	Important	NA	Oui
MYDRIATICUM 0,5 % , collyre Tropicamide <i>Théa</i>	- Mydriase à visée diagnostique - Mydriase thérapeutique* * dilatation pré-opératoire pour cataracte et photocoagulation	09/05/2012 (renouvellement de l'inscription)	Important	NA	Oui
SKIACOL 0,5% chlorhydrate de cyclopentolate <i>Alcon</i>	- Cycloplégie et mydriase avant les mesures de réfraction. - Diagnostic des ésootropies postchirurgicales. - Dilatation préopératoire pour cataracte, photocoagulation.	NA	NA	NA	Non (radiation le 30/04/2004)
Alpha-sympathomimétiques					
NEOSYNEPHRINE 5 % FAURE , collyre Chlorhydrate de phényléphrine <i>Europhtha</i>	Ce collyre est indiqué pour obtenir : · une mydriase à visée diagnostique, · une mydriase thérapeutique, · une mydriase pré-opératoire	09/05/2012 (renouvellement de l'inscription)	Important	NA	Oui

NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE , collyre Chlorhydrate de phényléphrine <i>Europhtha</i>	Ce collyre est indiqué pour obtenir : · une mydriase à visée diagnostique, · une mydriase thérapeutique, · une mydriase pré-opératoire	09/05/2012 (renouvellement de l'inscription)	Important	NA	Oui
NEOSYNEPHRINE 2,5 % FAURE , collyre Chlorhydrate de phényléphrine <i>Europhtha</i>	Ce collyre est indiqué pour obtenir : · une mydriase à visée diagnostique, · une mydriase thérapeutique, · une mydriase pré-opératoire	17/06/2015 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique d'obtention d'une mydriase.	Oui
Associations fixes					
MYDRIASERT , insert ophtalmique Chlorhydrate de Phényléphrine + tropicamide <i>Théa</i>	Mydriaser est indiqué dans l'obtention d'une mydriase : <input type="checkbox"/> pré-opératoire, <input type="checkbox"/> ou à visée diagnostique quand la monothérapie est connue pour être insuffisante.	26/04/2000 (inscription)	Indication en pré-opératoire : Important	ASMR IV par rapport à l'instillation de mydriatiques en collyre en termes de commodité d'emploi.	Oui

En cas de nécessité d'administrer un anesthésique au début de la chirurgie en complément du protocole d'anesthésie pré-opératoire, des anesthésiques en collyre sont disponibles :

- TETRACAINE 1 % THEA, collyre en récipient unidose
- CHLORHYDRATE D'OXYBUPROCAINE 1,6 mg/0,4 ml THEA, collyre en récipient unidose
- CEBESINE 0,4 %, collyre en solution (flacon multidose)

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
ALLEMAGNE	Evaluation en cours	Indication de l'AMM
AUTRICHE	Evaluation en cours	
BELGIQUE	Non	
BULGARIE	Evaluation en cours	
CHYPRE	Non	
CROATIE	Evaluation en cours	
ESPAGNE	Evaluation en cours	
FINLANDE	Non	
GRECE	Non	
DANEMARK	Evaluation en cours	
IRLANDE	Evaluation en cours	
ISLANDE	Evaluation en cours	
ITALIE	Evaluation en cours	
LUXEMBOURG	Non	
NORVEGE	Evaluation en cours	
PAYS-BAS	Non	
POLOGNE	Evaluation en cours	
PORTUGAL	Evaluation en cours	
REPUBLIQUE TCHEQUE	Evaluation en cours	
ROYAUME-UNI	Evaluation en cours	
ROUMANIE	Evaluation en cours	
SLOVAQUIE	Evaluation en cours	
SLOVENIE	Non	
SUEDE	Non	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de MYDRANE repose sur une étude de phase III, randomisée ouverte ayant comparé MYDRANE au traitement de référence (mydriatiques et anesthésiques topiques).

	Etude LT2380-PIII-05-10
Objectif principal de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'association fixe de tropicamide, phényléphrine et lidocaïne (MYDRANE) dans la chirurgie de la cataracte par phacoémulsification en comparaison au traitement de référence (mydriatiques et anesthésiques topiques).
Méthode	Etude de phase III comparative de non-infériorité, multicentrique, randomisée, ouverte, versus traitement de référence.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Homme ou femme, âgé(e) de 40 à 88 ans ; ▪ Chirurgie unilatérale de la cataracte programmée (sous anesthésie locale, avec incision en cornée claire autoétanche, phacoémulsification, et mise en place d'un implant intraoculaire souple à l'aide d'un injecteur) ; ▪ Diamètre de la pupille dilatée ≥ 7 mm à la visite de sélection (en utilisant le protocole standard de dilatation avec mydriatiques topiques).
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conditions chirurgicales dans l'œil à opérer : chirurgie combinée; antécédent de chirurgie intraoculaire. ▪ Conditions non chirurgicales dans l'œil à opérer : cataracte iatrogénique, traumatique ou congénitale ; pathologie cornéenne, épithéliale, stromale ou endothéliale résiduelle ou évolutive (incluant ulcération cornéenne et kératites ponctuées superficielles); antécédent de traumatisme oculaire, infection ou inflammation dans les 3 derniers mois ; syndrome exfoliatif, pseudoexfoliation.
Groupes de traitement	<p>MYDRANE :</p> <p><u>Anesthésie</u> : 1-2 goutte(s) de tétracaïne 1 % 5 minutes avant le début de la chirurgie, puis 1-2 goutte(s) de tétracaïne 1 % 1 minute avant le début de la chirurgie.</p> <p><u>Anesthésie et dilatation</u> : au début de la chirurgie, injection intracaméculaire de 200 μl de l'association fixe tropicamide 0,02 % + phényléphrine 0,31 % + lidocaïne 1 %. Si nécessaire, une injection supplémentaire de 100 μl de l'association fixe pouvait être réalisée après 1 min 30 s.</p> <p>Traitement de référence :</p> <p><u>Anesthésie</u> : 1-2 goutte(s) de tétracaïne 1 % 5 minutes avant le début de la chirurgie, puis 1-2 goutte(s) de tétracaïne 1 % 1 minute avant le début de la chirurgie.</p> <p><u>Dilatation</u> : 1 goutte de tropicamide 0,5 % + 1 goutte de phényléphrine 10 % 30, 20 et 10 minutes avant l'opération.</p>
Déroulement de l'étude	<p>Temps d'évaluation :</p> <p>T1 : juste avant la 1^{ère} incision</p> <p>T2 : juste avant l'injection du viscoélastique</p> <p>T3 : juste avant le capsulorhexis</p> <p>T4 : juste avant l'injection de l'implant</p> <p>T5 : juste avant l'injection de céfuroxime</p>
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs pour la réalisation du capsulorhexis sans ajout de traitement mydriatique supplémentaire. ▪ Pourcentage de répondeurs pour la réalisation du capsulorhexis sans ajout de traitement mydriatique supplémentaire associée à une taille de pupille $\geq 5,5$ mm.
Parmi les critères de jugement secondaires	<p><u>Critère secondaire majeur d'efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inconfort du patient au temps T4 évalué à l'aide d'une échelle ordinale (du score 0 = pas de douleur ou pression au score 5 = douleur sévère).

	<p><u>Autres critères secondaires d'efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diamètre de la pupille aux temps T1, T2, T3, T4 et T5. ▪ Inconfort du patient à T1, T2, T3 et T5. ▪ Nombre de gouttes ou volume d'injection supplémentaire(s) nécessaire(s) pour maintenir l'anesthésie. ▪ Délai entre la première instillation et la première incision. ▪ Durée totale de la chirurgie (de la première incision à l'injection de cefuroxime). ▪ Satisfaction du chirurgien lors des étapes suivantes de la chirurgie : 1^{ère} incision, 2^{ème} incision, capsulorhexis, phacoémulsification, aspiration du cortex, injection de l'implant.
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>Pour les deux co-critères de jugement principaux, sur la base d'un pourcentage de répondeurs de 95 % déterminé à partir de l'étude de phase II et une borne de non-infériorité de 7,5 % et un risque α unilatéral de 2,5 %, il a été estimé qu'un total de 246 patients évaluable devaient être inclus dans chaque groupe pour avoir une puissance d'étude de 95 % afin de démontrer la non-infériorité de MYDRANE par rapport au traitement de référence.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>4 populations d'analyse ont été considérées pour l'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Population ITT</u> : Tous les patients randomisés. ▪ <u>Population mITT</u> : Tous les patients randomisés, ayant reçu le traitement et respectant le critère d'inclusion relatif aux traitements non autorisés. ▪ <u>Population mITT-An</u> : Tous les patients randomisés ayant reçu le traitement à l'étude et n'ayant pas reçu d'anesthésique supplémentaire avant le début de la chirurgie. ▪ <u>Population Per Protocole (PP)</u> : Tous les patients de la population mITT sans déviation majeure de protocole. <p>Les co-critères de jugement principaux ont été analysés dans les populations mITT (analyse principale), PP et ITT (analyses de sensibilité).</p> <p>L'inconfort a été analysé dans les populations mITT-An (analyse principale) et ITT (analyse de sensibilité).</p> <p>Les autres critères de jugement de l'efficacité ont été analysés dans la Population mITT.</p> <p>Co-critères de jugement principaux :</p> <p>La non-infériorité de MYDRANE par rapport au traitement de référence a été testée sur les deux co-critères de jugement principaux selon la hiérarchie suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de répondeurs pour la réalisation du capsulorhexis sans traitement mydriatique supplémentaire. 2. Pourcentage de répondeurs pour la réalisation du capsulorhexis sans traitement mydriatique supplémentaire, associée à une taille de pupille $\geq 5,5$ mm. <p>MYDRANE pouvait être considéré comme non-inférieur au traitement de référence si la limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les groupes était $\geq -7,5$ % (borne de non infériorité).</p> <p>La borne de non-infériorité choisie n'a pas été justifiée.</p> <p>Critère de jugement secondaire majeur :</p> <p>La supériorité de MYDRANE sur le traitement de référence devait être testée si et seulement si la non-infériorité sur la variable co-primaire d'efficacité était démontrée.</p> <p>Données manquantes :</p> <p>En règle générale, les données manquantes n'ont pas été remplacées dans la mesure où une donnée manquante peut résulter d'un problème technique sans lien avec le produit étudié.</p> <p>Pour les mesures de l'anesthésie à T4 et T5, les données manquantes ont été remplacées par la dernière valeur antérieure jusqu'au temps T2 inclus.</p>

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients

Un total de 591 patients a été randomisé et 555 ont été effectivement inclus et ont eu une chirurgie de la cataracte. Parmi eux, 543 (97,8 %) ont terminé l'étude : 266 (98,2 %) dans le groupe MYDRANE et 277 (97,9 %) dans le groupe de référence.

Une déviation majeure au protocole a été observée chez 67/555 patients : 18 (6,6 %) dans le groupe MYDRANE et 49 (17,3 %) dans le groupe de référence. Les principales causes de déviations majeures au protocole étaient :

- la 3^{ème} instillation de tropicamide et de phényléphrine a été réalisée plus de 30 min avant la 1^{ère} incision pour 34 (12,0 %) des patients du groupe de référence ;
- plus de 7 gouttes de tropicamide ou de phényléphrine ont été instillées avant l'intervention chirurgicale pour 9 (3,2 %) patients du groupe de référence ;
- l'intervalle de temps entre la première et la seconde injection de MYDRANE était inférieur à 1 minute ou non renseigné pour 5 (1,8 %) des patients du groupe MYDRANE.

Les effectifs étaient répartis de la façon suivante :

	MYDRANE	Traitement de référence	Total
Population ITT	295	296	591
Population mITT	268	281	549
Population ITT-An	226	236	462
Population PP	254	234	488
Population de tolérance	271	283	554

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les divers groupes. Les patients inclus étaient majoritairement des femmes (57 %), âgés de 70 ans en moyenne.

La cataracte était diagnostiquée depuis 16,9 mois dans le groupe MYDRANE et 11,0 mois dans le groupe de référence. L'œil devant être opéré était l'œil droit dans 50,8 % des cas et de l'œil gauche dans 49,2 % des cas. Le diamètre moyen d'iris visible était de 11,9 mm dans les deux groupes.

► Co-critères de jugement principaux (analyse hiérarchisée)

1 - Pourcentage de répondeurs pour la réalisation du capsulorhexis sans ajout de mydriatique supplémentaire :

- dans la population PP, le pourcentage de répondeurs a été de 98,8 % dans le groupe MYDRANE et de 94,9 % dans le groupe de référence soit une différence de 3,9 % (IC_{95%} = [-4,9 ; 12,8]). La borne inférieure de l'IC_{95%} (-4,9) étant $\geq -7,5$, il pouvait être conclu à la non-infériorité de MYDRANE par rapport au traitement de référence sur ce critère.
- dans la population mITT, le pourcentage de répondeurs a été de 98,9 % dans le groupe MYDRANE et de 94,7 % dans le groupe de référence soit une différence de 4,2 % (IC_{95%} = [-4,2 ; 12,6]). La borne inférieure de l'IC_{95%} (-4,2) étant $\geq -7,5$, il pouvait être conclu à la non-infériorité de MYDRANE par rapport au traitement de référence sur ce critère.

2 - Pourcentage de répondeurs pour la réalisation du capsulorhexis sans ajout de mydriatique supplémentaire associée à une taille de pupille $\geq 5,5$ mm :

- dans la population PP, le pourcentage de répondeurs a été de 98,3 % dans le groupe MYDRANE et 94,6 % pour le groupe de référence, soit une différence de 3,7 % (IC_{95%} = [-5,5 ; 12,8]). La borne inférieure de l'IC_{95%} (-5,5) est $\geq -7,5$, il pouvait être conclu à la non-infériorité de MYDRANE par rapport au traitement de référence sur ce critère.

- dans la population mITT, le pourcentage de répondants a été de 98,4 % dans le groupe MYDRANE et 94,3 % pour le groupe de référence, soit une différence de 4,1 % (IC_{95%} = [-4,5 ; 12,8]). La borne inférieure de l'IC_{95%} (-4,5) est $\geq -7,5$, il pouvait être conclu à la non-infériorité de MYDRANE par rapport au traitement de référence sur ce critère.

La non-infériorité ayant été démontrée sur les deux co-critères de jugement principaux, il pouvait être procédé à l'analyse du critère de jugement secondaire majeur.

► Critère de jugement secondaire majeur : évaluation de l'inconfort à T4

L'analyse de la distribution des scores d'inconfort chez les patients de la population mITT n'ayant pas reçu d'anesthésique supplémentaire juste avant l'injection de l'implant à T4 (mITT-An) a mis en évidence une différence entre les groupes MYDRANE et de référence ($p = 0,034$) (voir tableau 1).

Cette différence s'explique par un pourcentage de patients ayant un score d'inconfort = 0 (pas de douleur ni de pression) qui apparaît plus important dans le groupe MYDRANE (77,9 %) que dans le groupe de référence (67,8 %).

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes lorsque l'on considère le pourcentage de patients ayant un score d'inconfort de 0 ou 1 (pression légère, pas d'inconfort) : 91,6 % dans le groupe MYDRANE et 93,2 % dans le groupe de référence.

Tableau 1 : Score d'inconfort à T4 (mITT-An)

Score d'inconfort, n (%)	MYDRANE (n = 226)	Référence (n = 236)
0 = pas de douleur ni de pression	176 (77,9)	160 (67,8)
1 = pression légère, pas d'inconfort	31 (13,7)	60 (25,4)
2 = pression, léger inconfort	14 (6,2)	11 (4,7)
3 = douleur légère	2 (0,9)	3 (1,3)
4 = douleur modérée	2 (0,9)	1 (0,4)
5 = douleur importante	1 (0,4)	1 (0,4)
Analyse statistique	$p = 0,034$	

► Parmi les autres critères de jugement secondaires

Evolution du diamètre de la pupille (voir tableau 2) :

Dans la population mITT, le diamètre de la pupille a été plus important dans le groupe de référence à T1, T2 et T3 ($p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement à T4. La différence entre les groupes a été statistiquement significative en faveur de MYDRANE à T5 ($p < 0,001$).

Tableau 2 : Evolution du diamètre de la pupille de T1 à T5 (mITT)

Dilatation de la pupille	MYDRANE (n = 268)	Référence (n = 281)	p
T1	2,20 ± 0,40	8,46 ± 0,81	< 0,001
T2	7,08 ± 0,82	8,44 ± 0,83	< 0,001
T3	7,67 ± 0,87	8,87 ± 0,87	< 0,001
T4	7,71 ± 0,91	7,84 ± 1,12	NS
T5	7,46 ± 0,96	7,22 ± 1,31	< 0,001

Inconfort à T1, T2, T3 et T5 :

Dans la population mITT-An, il n'a pas été montré de différence significative entre les 2 groupes de traitement pour l'évaluation de l'inconfort du patient à T1, T2, T3 et T5.

Patients ayant reçu un traitement mydriatique supplémentaire :

Dans le groupe de référence (population mITT), 14 (5,0 %) patients ont reçu des mydriatiques supplémentaires entre la première instillation et le début de la chirurgie. Le capsulorhexis a été effectué sans recours à un mydriatique supplémentaire sauf chez 3 patients (1,1 %). Un patient a reçu un mydriatique supplémentaire après le capsulorhexis.

Dans le groupe MYDRANE (population mITT), 71 (26,5 %) patients ont reçu plus d'une injection au début de la chirurgie. Aucun patient n'a reçu de mydriatique après le capsulorhexis dans ce groupe.

Patients ayant reçu un anesthésique supplémentaire :

Dans la population mITT, le pourcentage de patients ayant reçu des instillations supplémentaires de tétracaïne avant la chirurgie a été de 2,2 % dans le groupe MYDRANE et de 2,5 % dans le groupe de référence.

Dans la population mITT-An, le pourcentage de patients ayant reçu des anesthésiques supplémentaires après le début de la chirurgie n'a pas été différent dans les 2 groupes : 0,4 % dans le groupe MYDRANE et 1,7 % dans le groupe de référence (NS).

Délai entre la première instillation de collyres et la première incision :

Dans la population mITT, le délai entre la première instillation de collyres et la première incision a été plus court dans le groupe MYDRANE (8,7 ± 4,3 min) que dans le groupe de référence (37,9 ± 9,6 min).

Durée totale de la chirurgie (de la première incision à l'injection de céfuroxime) :

Dans la population mITT, la durée totale de la chirurgie a été de 14,6 ± 5,6 min dans le groupe MYDRANE et de 11,6 ± 5,6 min pour le traitement de référence.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude clinique de phase III

Événements indésirables (EI) oculaires :

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI oculaire au cours de l'étude a été de 17,7 % dans le groupe MYDRANE et de 19,1 % dans le groupe de référence.

Les effets indésirables oculaires imputables au traitement (ou absence d'opinion de l'investigateur) étaient les suivants :

- Groupe MYDRANE (7 patients, 2,6 %) : 1 œdème maculaire, 1 kératite, 1 hyperémie oculaire, 1 rupture de capsule postérieure, 3 augmentations de PIO.
- Groupe de référence (8 patients, 2,8 %) : 1 hyperémie conjonctivale, 1 anomalie cornéenne, 1 défaut de l'épithélium cornéen, 1 œdème oculaire, 1 kératite, 1 hyperémie oculaire, 1 kératite ponctuée, 2 augmentations de PIO.

Des EI oculaire graves ont été rapportés chez 3 patients (1,1 %) dans le groupe MYDRANE (1 œdème maculaire, 1 kératite, 1 complication chirurgicale) et chez 3 patients (1,1 %) dans le groupe de référence (1 hémorragie oculaire, 1 décollement de rétine, 1 rupture de capsule postérieure). D'après les investigateurs, deux effets indésirables graves étaient possiblement imputables au traitement (œdème maculaire, kératite).

Symptômes et signes oculaires (douleur, irritation/brûlure/picotement, photophobie, sensation de corps étranger):

Aucune différence entre les 2 groupes n'a été mise en évidence sur les symptômes (douleur, irritation/brûlure/picotement, photophobie, sensation de corps étranger) et signes oculaires

(œdème palpébral, chémosis, hyperhémie conjonctivale, sécrétion conjonctivale, conjonctivite folliculo-papillaire et autres signes, ponctuations de la cornée, inflammation de la chambre antérieure), à l'exception du symptôme douleur à J8 ($p = 0,004$) et irritation/brûlure/picotement à J28 ($p = 0,005$) moins sévères dans le groupe MYDRANE.

Effets indésirables (EI) non oculaires :

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI non oculaire au cours de l'étude a été de 4,8 % dans le groupe MYDRANE et de 6,0 % dans le groupe de référence.

Un patient (0,4 %) dans chaque groupe de traitement a eu un EI non oculaire imputable au traitement (céphalée chez un patient du groupe MYDRANE et nausée et migraine avec aura chez un patients du groupe de référence)

Quatre patients ont eu un EI grave (EIG) non oculaire sous traitement : 1 patient (0,4 %) dans le groupe MYDRANE (accident ischémique transitoire) et 3 patients (1,1 %) dans le groupe de référence (dysfonctionnement de pontage vasculaire, syndrome coronarien aigu, et cancer de la prostate). Aucun de ces EIG n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement.

Dosage plasmatique (phényléphrine, tropicamide et lidocaïne) :

Dans le groupe MYDRANE :

- aucun patient n'avait un niveau plasmatique détectable de tropicamide (jusqu'à 30 min post-injection),
- 2 patients (sur 15, 14,3 %) avaient un niveau plasmatique détectable de phényléphrine (respectivement 0,131 ng/ml et 0,587 ng/ml 2 minutes après injection ; 0,140 ng/ml et 0,215 ng/ml 12 min après injection ; 0,101 ng/ml et en-dessous de la limite de détection 30 minutes après injection) ; la concentration plasmatique maximale était de 0,59 ng/ml
- tous les patients avaient un niveau plasmatique détectable de lidocaïne (concentration moyenne de $0,588 \pm 0,369$ ng/ml 30 min après injection).

Dans le groupe de référence :

- tous les patients avaient un niveau plasmatique détectable de tropicamide (12 et 30 min après instillation concentration moyenne de $1,625 \pm 0,780$ ng/ml à 30 min),
- tous les patients avaient un niveau plasmatique détectable de phényléphrine ; pour 10 patients sur 13 (76,9 %), le niveau plasmatique de phényléphrine était au-dessus de 0,22 ng/ml et pour 38,5 % des patients, ce taux était au-dessus de 0,59 ng/ml ; la concentration plasmatique maximale était de 1,42 ng/ml,
- un patient avait un niveau plasmatique détectable de lidocaïne (xylocaine administré par erreur à ce patient).

8.2.2 Données issues du RCP

Aucun effet indésirable n'a été très fréquent ou fréquent ; seuls des effets indésirables peu fréquents sont mentionnés dans le RCP : kératite, œdème maculaire cystoïde, pression intraoculaire augmentée, rupture de la capsule postérieure, hyperhémie oculaire, céphalées, hypertension.

La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée.

Dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », il est précisé que :

« La dose recommandée est de 200 µl et qu'aucune dose supplémentaire ne doit être injectée étant donné qu'aucun effet additionnel n'a été démontré alors qu'une augmentation de la perte en cellules endothéliales a été observée.

Aucune toxicité sur l'endothélium cornéen n'a été associée à l'utilisation de MYDRANE à la dose recommandée ; néanmoins, en raison de données limitées, ce risque ne peut être exclu.

Il n'existe pas d'expérience clinique avec MYDRANE chez :

- les patients présentant un diabète insulino-dépendant ou non contrôlé ;
- les patients présentant une pathologie cornéenne, notamment ceux présentant une atteinte de l'endothélium cornéen ;
- les patients ayant des antécédents d'uvéïte ;
- les patients présentant des anomalies de la pupille ou un traumatisme oculaire ;
- les patients à l'iris très sombre ;
- les patients subissant une chirurgie de la cataracte combinée à une greffe de la cornée.

Il n'existe aucune expérience avec MYDRANE chez les patients à risque de syndrome d'iris flasque. Chez ce type de patients, une stratégie de dilatation progressive de la pupille à l'aide de collyres mydriatiques peut s'avérer bénéfique.

Il n'existe pas d'expérience avec MYDRANE au cours de la chirurgie de la cataracte chez les patients traités par mydriatiques topiques et pour qui la contraction de la pupille (voire un myosis) se produit pendant la chirurgie.

L'utilisation de MYDRANE n'est pas recommandée dans la chirurgie de la cataracte combinée à une vitrectomie, en raison des effets vasoconstricteurs de la phényléphrine.

MYDRANE n'est pas recommandé chez les sujets présentant une chambre antérieure peu profonde ou des antécédents de glaucome aigu à angle étroit.

Après administration de MYDRANE, les concentrations systémiques des substances actives étaient indétectables ou très faible. Etant donné que les effets systémiques de la phényléphrine et de la lidocaïne sont dose-dépendants, il est peu probable que ces effets surviennent lors de l'utilisation de MYDRANE. Cependant, dans la mesure où ce risque ne peut être exclu, il est important de noter que :

- La phényléphrine a une activité sympathomimétique qui pourrait affecter les patients présentant une hypertension, des troubles cardiaques, une hyperthyroïdie, une athérosclérose ou des troubles prostatiques, et chez tous les sujets présentant une contre-indication à l'usage systémique d'amines vasopressives.
- La lidocaïne doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie, de myasthénie, de troubles de la conduction cardiaque, d'insuffisance cardiaque congestive, de bradycardie, de choc sévère, d'insuffisance respiratoire ou d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/minute. »

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de MYDRANE, association fixe de tropicamide 0,02 % + phényléphrine 0,31 % + lidocaïne 1 % administrée par voie intracaméculaire (200 µl), ont été évaluées dans une étude de phase III, randomisée, ouverte, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de MYDRANE par rapport à un protocole de dilatation de la pupille (groupe de référence) comportant 1 goutte de tropicamide 0,5 % + 1 goutte de phényléphrine 10 % administrées 30, 20 et 10 minutes avant la chirurgie de la cataracte.

Tous les patients de l'étude recevaient le même protocole d'anesthésie pré-opératoire : 1-2 goutte(s) de tétracaïne 1 % 5 minutes avant le début de la chirurgie, puis 1-2 goutte(s) de tétracaïne 1 %, 1 minute avant le début de la chirurgie.

Les patients du groupe MYDRANE pouvaient recevoir une injection supplémentaire de 100 µl si la mydriase était insuffisante 1 min 30 s après la 1^{ère} injection. Tous les patients pouvaient recevoir une instillation supplémentaire de mydriatique ou d'anesthésique, en cas de besoin, au cours de l'intervention.

MYDRANE a été non-inférieur au groupe de référence sur les deux co-critères de jugement de l'étude analysés de façon hiérarchisée (population PP), en termes de :

- **pourcentage de répondeurs pour la réalisation du capsulorhexis sans ajout de mydriatique supplémentaire** : 98,8 % dans le groupe MYDRANE versus 94,9 % dans le groupe de référence soit une différence de 3,9 % (IC_{95%} = [-4,9 ; 12,8] ; borne de non-infériorité de -7,5 %)
- **pourcentage de répondeurs pour la réalisation du capsulorhexis sans ajout de mydriatique supplémentaire associée à une taille de pupille $\geq 5,5$ mm** : 98,3 % dans le groupe MYDRANE versus 94,6 % pour le groupe de référence, soit une différence de 3,7 % (IC_{95%} = [-5,5 ; 12,8] ; borne de non-infériorité de -7,5 %).

Ces résultats ont été confirmés dans la population MITT et ITT. Ils doivent cependant être interprétés avec précaution dans la mesure où la borne de non-infériorité choisie n'a pas été justifiée.

La non-infériorité de MYDRANE par rapport à l'administration de mydriatiques en collyre a été démontrée en termes de dilatation pupillaire, toutefois, une 2^{ème} administration de mydriatique a été nécessaire chez 26,5 % des patients du groupe MYDRANE (injection de 100 µl) contre 6,1 % dans le groupe de référence recevant des collyres mydriatiques (instillation supplémentaire). La possibilité d'une 2^{ème} injection de MYDRANE n'a pas été retenue dans l'AMM dans la mesure où la différence de taille de la pupille chez les patients ayant reçu une 2^{ème} injection de MYDRANE et chez ceux qui n'en avaient reçu qu'une était minime et non cliniquement pertinente².

Le critère de jugement secondaire majeur de l'étude était l'évaluation de l'efficacité de l'anesthésie mesurée par le score d'inconfort, coté de 0 = pas de douleur ni de pression à 5 = douleur importante, juste avant l'implantation de la lentille oculaire. L'inconfort a été moindre avec MYDRANE que dans le groupe de référence lorsqu'il a été évalué juste avant l'implantation de la lentille intraoculaire mais pas aux autres temps de mesure, notamment avant le capsulorhexis qui est un temps de mesure plus pertinent. Ces résultats sur un critère de jugement objectif telles que la douleur et la gêne oculaire doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où l'étude était ouverte. Par ailleurs, le pourcentage de patients ayant reçu un anesthésique supplémentaire avant ou après le début de la chirurgie n'a pas été différent entre les deux groupes.

La durée totale moyenne de la prise en charge du patient (depuis la première instillation à l'injection de céfuroxime) a été plus courte dans le groupe MYDRANE (23,3 min) que dans le groupe de référence (49,5 min), l'injection intracaméculaire permettant de raccourcir le délai d'obtention de la mydriase, cependant, le temps de la chirurgie a été plus long dans le groupe MYDRANE (14,6 min incluant 1 min 30 s requise après l'injection de MYDRANE et avant l'injection du viscoélastique) que dans le groupe référence (11,6 min).

Les événements indésirables liés au traitement ont été peu fréquents dans les deux groupes (2,6 % dans le groupe MYDRANE et 2,8 % dans le groupe de référence). Il s'agissait principalement d'effets indésirables oculaires : kératite, œdème maculaire cystoïde, pression intraoculaire augmentée, rupture de la capsule postérieure, hyperhémie oculaire dans le groupe MYDRANE et hyperémie conjonctivale, anomalie cornéenne, défaut de l'épithélium cornéen, œdème oculaire, kératite, hyperémie oculaire, kératite ponctuée et augmentations de la PIO dans le groupe de référence.

Les dosages plasmatiques en principes actifs ont été plus faibles avec MYDRANE (voire indétectable pour le tropicamide) qu'avec le groupe de référence, ce qui pouvait être attendu du fait de l'expérience avec la voie intracaméculaire pour l'administration de lidocaïne². Toutefois, les effets indésirables systémiques liés au traitement ont été limités dans les deux groupes : 1 patient

² EMEA. Public Assessment Report. Scientific discussion. DK/H/2439/001/DC

avec céphalée dans le groupe MYDRANE et 1 patient avec nausée et migraine avec aura dans le groupe de référence.

08.4 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il n'existe pas de consensus sur la conduite à tenir pour dilater les pupilles en fonction de l'âge des patients. Néanmoins, l'ANSM a émis une note d'information à ce sujet servant de base à la prise en charge habituelle. La Commission a fait aussi appel à l'avis d'un expert afin de construire la stratégie thérapeutique ci-dessous.

Le tropicamide est le collyre d'examen le plus utilisé du fait de son profil de tolérance, de sa rapidité d'effet mydriatique et de sa courte durée d'action. Son efficacité permet d'obtenir une mydriase de bonne qualité chez la plupart des patients. Par contre, son action est bien souvent insuffisante pour obtenir une dilatation importante et stable pendant une période suffisamment longue dans certaines circonstances ou groupes de patients, y compris après instillation d'une seconde goutte 10 ou 15 minutes après la première instillation. C'est notamment le cas chez les patients diabétiques et les patients âgés.

Dans ces populations, il est donc nécessaire d'associer à ce collyre tropicamide un autre collyre mydriatique. Trois collyres sont disponibles: l'atropine, le cyclopentolate et la phényléphrine. La mydriase apparaît en 20 à 60 minutes. La plupart des études de la NEOSYNEPHYRYNE 2,5 % ont mesuré la mydriase à 40 minutes. Ce délai d'apparition est voisin de celui de l'atropine ou du cyclopentolate. Mais la mydriase persiste pendant 5 à 7 heures contre 24 heures pour le cyclopentolate (non agréé aux collectivités) et l'homatropine, 7 à 12 jours pour l'atropine et 1 heure et demie pour le tropicamide.

Au cours de la chirurgie, si l'anesthésie obtenue après le protocole d'anesthésie pré-opératoire est insuffisante, il peut être pratiqué une instillation de collyres anesthésiques à base de tétracaïne ou d'oxybuprocaine.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

MYDRANE a une AMM dans la chirurgie de la cataracte chez l'adulte afin d'obtenir une mydriase et une anesthésie intraoculaire au cours de l'intervention chirurgicale.

C'est un traitement de première intention qui peut être utilisé en alternative aux autres médicaments mydriatiques indiqués dans la chirurgie de la cataracte, sous forme de collyre ou d'insert ophtalmique, ceux-ci pouvant être associés à un collyre anesthésique, en cas de besoin, si l'anesthésie obtenue en pré-opératoire est insuffisante.

L'administration de mydriatiques par voie intracaméculaire a un effet plus rapide sur la dilatation pupillaire que les mydriatiques en collyre, ce qui permet de raccourcir le temps total de l'intervention chirurgicale.

Contrairement à ce qui a été pratiqué dans les études cliniques, le RCP ne recommande pas de pratiquer une 2^{ème} injection de MYDRANE en cas de mydriase insuffisante 1 min 30 s après la 1^{ère} injection. En effet, la différence de taille de la pupille chez les patients ayant reçu une 2^{ème} injection de MYDRANE et chez ceux qui n'en avaient reçu qu'une était minime et non cliniquement pertinente³.

L'administration par voie intracaméculaire de MYDRANE conduit à des concentrations plasmatiques des différents principes actifs plus faibles qu'avec une administration topique. Toutefois, l'emploi de MYDRANE doit tenir compte des nombreuses contre-indications et précautions d'emploi, notamment en cas de pathologies cardiovasculaires, mentionnées dans le RCP (voir chapitre 8.2.2 de l'avis).

³ EMEA. Public Assessment Report. Scientific discussion. DK/H/2439/001/DC

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

010.1 Service Médical Rendu

► La cataracte se caractérise par une photophobie, un éblouissement, une myopisation et une diplopie monoculaire et une réduction de l'acuité visuelle qui évolue progressivement vers la cécité, entraînant un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

► MYDRANE permet l'obtention d'une mydriase avant la chirurgie de la cataracte. Cette spécialité comporte également un anesthésique, en supplément de l'anesthésie pré-opératoire.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques administrées par voie topique ou sous forme d'insert ophtalmique.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la cataracte qui conduit progressivement à la cécité et l'altération de la qualité de vie,
- sa prévalence importante dans la population âgée (20 % chez les plus de 65 ans et > 60 % chez les plus de 85 ans),
- le besoin médical déjà couvert par des mydriatiques et des anesthésiques topiques et une efficacité comparable aux médicaments déjà disponibles mais un risque d'effets systémiques moindres qu'avec ces médicaments,
- l'impact sur l'organisation des soins du fait d'un temps de prise en charge du patient plus court mais d'un temps opératoire plus long qu'avec les mydriatiques en collyre, MYDRANE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MYDRANE 2 mg/ml + 3,1 mg/ml + 10 mg/ml, solution injectable, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

MYDRANE 0,2 mg/ml + 3,1 mg/ml + 10 mg/ml, solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres mydriatiques en collyres et insert ophtalmique.

010.3 Population cible

Selon des études épidémiologiques, la cataracte touche en France plus de 20 % de la population après 65 ans et plus de 60 % après 85 ans.

L'opération de la cataracte est actuellement l'opération la plus pratiquée en France et s'adresse essentiellement à une population âgée.

Le nombre total de cataractes est en constante augmentation depuis 2012, atteignant 760 548 en 2014 (données du PMSI). Cette augmentation, due principalement au vieillissement de la population, a été de 3 % entre 2013 et 2014.

► Conclusion

En tenant compte d'une augmentation de 6 % des cataractes liée au vieillissement de la population entre 2014 et 2016, le nombre d'interventions de la cataracte, susceptibles d'utiliser MYDRANE serait d'environ 800 000.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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