

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 janvier 2013

NEVANAC 1 mg/ ml, collyre en suspension

Flacon de 5 ml (CIP : 34009 383 939 3 4)

Laboratoires ALCON

DCI	népafénac
Code ATC (année)	S01BC10 (anti-inflammatoire non stéroïdien)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques »

SMR	Important
ASMR	NEVANAC 1 mg/ml, collyre en suspension, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge habituelle de l'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques.
Place dans la stratégie thérapeutique	NEVANAC 1 mg/ml collyre en suspension est un traitement de 1^{ère} intention en association à un corticoïde topique pour réduire le risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 11/12/2007 Dernier rectificatif : 22/12/2011 (extension d'indication à la réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2011 S : Organes sensoriels S01 : Médicaments ophtalmologiques S01BC : Anti-inflammatoires non stéroïdiens S01BC10 : Népafénac
--------------------	--

02 CONTEXTE

L'indication de NEVANAC a été étendue à la réduction du risque d'œdème maculaire, lié à l'inflammation post-opératoire en chirurgie de la cataracte, à une population particulière de patients ayant un diabète, elle-même à risque d'œdème maculaire.

Dans l'indication précédente de la « prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires liées à une chirurgie de la cataracte », la Commission avait considéré que le service médical rendu par cette spécialité était important et qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service rendu médical (ASMR V) par rapport aux autres collyres à base d'un AINS (avis du 15 décembre 2010).

Cette précédente évaluation dans l'indication initiale n'avait pas abouti à l'inscription de NEVANAC sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités. Dans la demande actuelle, le laboratoire sollicite uniquement l'inscription de NEVANAC dans l'extension d'indication.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« NEVANAC est indiqué pour :

- la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires liées à une chirurgie de la cataracte,
- **la réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques. »**

04 POSOLOGIE

« Pour la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation, la posologie est de 1 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 et jusqu'à 21 jours suivant l'intervention sur décision du médecin. Une goutte supplémentaire doit être administrée 30 à 120 minutes avant l'intervention. »

« Pour la réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques, la posologie est de 1 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 et jusqu'à 60 jours suivant l'intervention sur décision du médecin. Une goutte supplémentaire doit être administrée 30 à 120 minutes avant l'intervention. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les réactions inflammatoires post-opératoires sont des complications fréquentes de la chirurgie de la cataracte. L'œdème maculaire est une des complications inflammatoires de la chirurgie de la cataracte. Sa fréquence spécifique est faible en l'absence de comorbidité, de 0 à 8,6 % selon les études, mais elle peut atteindre 25 % en cas d'association au diabète¹.

On prévient habituellement les réactions inflammatoires post-opératoires après chirurgie de la cataracte par l'instillation de collyres à base de corticoïdes ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Le traitement est 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^{1,2} parmi lesquels les œdèmes maculaires.

Les résultats d'une méta-analyse Cochrane récente³ d'études réalisées chez des patients ayant un œdème maculaire post-opératoire après chirurgie de la cataracte, suggèrent qu'une réduction du risque de survenue de ces œdèmes maculaires soit possible par l'administration locale d'un anti-inflammatoire non stéroïdien en association à un corticoïde. Cependant les études sont peu nombreuses, hétérogènes et de mauvaise qualité méthodologique. Des études complémentaires seraient nécessaires pour confirmer l'intérêt des collyres AINS dans cette indication.

Chez les patients diabétiques ayant un œdème maculaire lié à leur diabète (OMD), les patients doivent être traités pour celui-ci avant d'envisager une chirurgie de la cataracte afin de ne pas augmenter le risque d'œdème maculaire post-opératoire (équilibre optimal du diabète, traitement d'une hypertension artérielle associée, photocoagulation au laser des zones ischémiques ou encore œdémateuses, éventuellement injections intravitréennes d'un corticoïde ou d'un anti-VEGF).

¹ Evaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (février 2000). <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cataracte.pdf>

² Conditions de réalisation de la chirurgie de la cataracte : environnement technique. Haute Autorité de santé (juillet 2010). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/rapport_chirurgie_cataracte.pdf

³ Sivaprasad S, Bunce C and Crosby-Nwaobi R. Non-steroidal anti-inflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery (Review). [Cochrane Database Syst Rev](http://www.cochrane.org/CD004239). 2012 Feb 15;2:CD004239. doi: 10.1002/14651858.CD004239.pub3.

En dehors du népafénac, il n'existe de pas de données spécifiques sur l'effet des AINS chez les patients diabétiques pour réduire le risque de survenue d'un œdème maculaire post-opératoire lié à la chirurgie de la cataracte.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Seule la spécialité NEVANAC a l'AMM dans la réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques.

La spécialité OCUFEN (flurbiprofène) a l'AMM dans une indication comparable (« prévention de l'œdème maculaire cystoïde de l'aphaque survenant après extraction chirurgicale du cristallin »), toutefois, elle ne cible pas la population des patients diabétiques et aucune donnée spécifique n'est disponible dans cette population.

Dans la pratique, NEVANAC et OCUFEN comme les autres collyres AINS sont utilisés dans la prévention des réactions inflammatoires post-opératoires, y compris de l'œdème maculaire chez les patients diabétiques :

- bromfénac : YELLOX 0,9 mg/ml, collyre en solution
- diclofénac : VOLTARENE 0,1%, collyre en récipient unidose (inscrit aux Collectivités seules) et DICLOCED 0,1%, collyre en flacon
- indométacine : INDOCOLLYRE 0,1% en récipient unidose et en flacon
- kétorolac trométhamine : ACULAR 0,5%, collyre en flacon

Ces spécialités ont un SMR important.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion :

Il n'existe pas de comparateur pertinent validé par une AMM.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Europe	oui	Dans les 2 indications de l'AMM
Etats-Unis (3 ml dans un flacon de 4 ml)	oui	Traitement de la douleur et de l'inflammation associées à la chirurgie de la cataracte
Canada (5 ml dans un flacon de 8 ml)	oui	Traitement de la douleur et de l'inflammation associées à la chirurgie de la cataracte
Japon (flacon de 5 ml)	oui	Traitement de l'inflammation post-opératoire associée à la chirurgie de l'œil intraoculaire

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité du népafénac dans son extension d'indication repose sur une étude randomisée en double aveugle versus placebo présentée ci-après (C-07-43).

Deux autres études comparatives, randomisées double aveugle, l'une versus kétorolac et placebo (C-05-20) et l'autre versus fluorométholone (C-07-32)⁴, ont été fournies. Il ne pourra être tenu compte de ces études dans la mesure où elles ont été réalisées chez des patients non diabétiques.

	Etude C-07-43 (Singh, 2012 ⁵)
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité dans la prévention
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle d'une durée de 3 mois.
Population étudiée	<ul style="list-style-type: none">- âge \geq 18 ans- diabète type I ou II- rétinopathie diabétique non proliférante- chirurgie de la cataracte avec implantation d'une lentille intraoculaire planifiée.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none">- Népafénac 1 mg/ml (n = 126) : 1 goutte 3 fois/jour- Placebo (n = 127) : 1 goutte 3 fois/jour
Déroulement de l'étude	Les traitements ont été administrés le jour précédant la chirurgie de la cataracte, le jour de l'intervention et 90 jours après. Une goutte supplémentaire était administrée 30 à 120 min avant l'intervention. Note : l'AMM recommande une durée de traitement de 2 mois
Traitements associés	Les patients ont reçu de l'acétate de prednisolone 1 mg/ml en suspension ophtalmique, 1 goutte 4 fois/jour durant les 2 semaines qui suivent la chirurgie.
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant développé un œdème maculaire dans les 90 jours suivant la chirurgie de la cataracte. L'œdème maculaire était défini par une augmentation de l'épaisseur de la sous-zone centrale de la macula de 30 % ou plus par rapport à la mesure préopératoire.
Critère de jugement secondaire	Pourcentage de patients ayant une diminution du score de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) > 5 lettres (ETDRS) de J7 à J90 (ou arrêt anticipé)
Analyse statistique	Analyse de supériorité dans la population ITT définie par les patients exposés au traitement, ayant été opérés de la cataracte et ayant eu au moins une visite post-opératoire avec un examen à l'OCT.

⁴ Mlyak K et al. Nepafenac 0.1% versus fluorometholone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2011;37(9):1581-8

⁵ Singh R et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy, Clinical Ophthalmology 2012;6:1259-69

Résultats :

Un total de 263 patients a été randomisé, dont 133 dans le groupe népafénac et 130 dans le groupe placebo. Ont été retenus dans l'analyse (population ITT) 251 patients dont 125 dans le groupe népafénac et 126 dans le groupe placebo.

Les patients inclus dans la population ITT étaient âgés de 66,5 ans en moyenne, les plus de 60 ans représentant 60,2 % des patients. Il s'agissait de femmes dans la majorité des cas (63 %).

Les patients avaient une rétinopathie diabétique non proliférante légère dans 26 % des cas, modérée dans 66 % des cas et sévère dans 8 % des cas.

A l'inclusion, l'épaisseur de la sous-zone centrale de la macula moyenne était de 200,8 microns. Avant chirurgie, la MAVC était 68,2 lettres dans le groupe népafénac et de 66,7 lettres dans le groupe placebo. Sept jours après la chirurgie, la MAVC était de 81,3 lettres dans le groupe népafénac et de 80,5 lettres dans le groupe placebo.

Critère de jugement principal :

Le pourcentage de patients ayant développé un œdème maculaire dans les 90 jours suivant la chirurgie de la cataracte a été plus important dans le groupe placebo (16 %) que dans le groupe népafénac (3,2 %) ($p < 0,001$).

Critère de jugement secondaire :

Le pourcentage de patients ayant une diminution du score de MAVC > 5 lettres (ETDRS) de J7 à J90 (ou arrêt anticipé) a été de 5,6 % dans le groupe népafénac et de 11,5 % dans le groupe placebo (non significatif).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

De façon générale, les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients opérés de la cataracte et traités par népafénac pour prévenir la douleur et l'inflammation post-opératoires sont de nature oculaires : kératite, iritis, hémorragie choroïdienne, dépôts cornéens, douleur oculaire, photophobie, gêne oculaire, vision trouble, œil sec, écoulement oculaire, conjonctivite allergique, prurit oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, croûtes sur le bord des paupières, larmoiement accru, hyperémie conjonctivale.

Chez les patients diabétiques dans la prévention de la survenue d'un œdème maculaire post-opératoire suivant une chirurgie de la cataracte, la tolérance a été évaluée dans une seule étude, l'étude pivotale C-07-43, et chez un nombre limité de patients ($n = 126$) exposés au népafénac pendant 90 jours.

Des effets indésirables ont été observés chez 2 % des patients qui ont conduit à l'arrêt du traitement dans 0,8 % des cas, taux d'arrêt identique dans le groupe placebo. Aucun effet indésirable grave lié au népafénac n'a été rapporté.

Les effets indésirables les plus fréquents liés au népafénac ont été une kératite ponctuée (2/126 soit 1,6 % versus 1/127 soit 0,8 % avec le placebo).

Dans le RCP, il est précisé que les données de tolérance sont limitées chez les patients diabétiques et que les effets indésirables observés dans la population générale avec le népafénac pourraient survenir avec une fréquence plus importante chez les patients diabétiques.

Par ailleurs, chez tous les patients traités par népafénac, une attention particulière doit être portée sur les troubles de la cornée. En cas de perte épithéliale de la cornée, le traitement doit être interrompu immédiatement et l'état de la cornée doit être soigneusement surveillé. Suite à la commercialisation de NEVANAC, des troubles cornéens ont été rapportés avec une sévérité très variable pouvant aller jusqu'à la nécessité d'une intervention chirurgicale et/ou de traitements médicaux.

Par ailleurs, des données post-commercialisations plus générales sur les AINS topiques ont mis en évidence un risque de survenue de kératite et de troubles de la cornée (perte épithéliale,

amincissement de la cornée, érosion, ulcère ou perforation) lors d'une utilisation continue, de ralentissement de la cicatrisation, une augmentation du risque de saignement lors d'une intervention ophtalmologique.

En cas d'intervention ophtalmologique compliquée, une dénervation cornéenne, des pertes épithéliales cornéennes, un diabète sucré, de maladies de la surface oculaire (ex : syndrome de l'œil sec), une arthrite rhumatoïde ou d'interventions ophtalmologiques répétées sur une courte période, le risque d'effets indésirables cornéens peut être accru pouvant menacer le pronostic visuel. Les topiques AINS doivent être utilisés avec précaution dans ces différentes situations. L'utilisation prolongée d'AINS topiques peut augmenter la fréquence et la gravité des effets indésirables cornéens.

L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de corticoïdes topiques peut augmenter les risques liés à la cicatrisation.

Il n'existe que peu de données sur l'utilisation concomitante des analogues de prostaglandines et du népafénac. Compte tenu de leur mécanisme d'action, l'utilisation concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée.

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité du népafénac 1 mg/mL dans la réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques repose sur une étude randomisée en double aveugle versus placebo ayant inclus 263 patients diabétiques. Les patients étaient tous porteurs d'une rétinopathie diabétique non proliférante légère dans 26 % des cas, modérée dans 66 % des cas et sévère dans 8 % des cas. Les traitements ont été administrés à la posologie d'une goutte 3 fois/jour le jour précédant la chirurgie de la cataracte, le jour de l'intervention et 90 jours après (la durée du traitement validée par l'AMM est de 60 jours). Une goutte supplémentaire était administrée 30 à 120 min avant l'intervention. Les patients ont reçu par ailleurs un corticoïde topique en association aux traitements étudiés

Le pourcentage de patients ayant développé un œdème maculaire dans les 90 jours suivant la chirurgie de la cataracte a été plus important dans le groupe placebo (16 %) que dans le groupe népafénac (3,2 %) ($p < 0,001$).

Au cours de cette étude, les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement ont été une kératite ponctuelle observée chez 2 patients (1 patient dans le groupe placebo). Toutefois, les effets indésirables oculaires précédemment observés dans la population générale avec le népafénac et connus avec les AINS topiques sont également susceptibles de survenir chez les patients diabétiques.

Le népafénac est le premier AINS topique ayant une AMM dans la prévention de l'œdème maculaire lié à la chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques. Son efficacité a été démontrée versus placebo dans une seule étude chez des patients diabétiques. Toutefois, dans la mesure où, en pratique, les AINS topiques sont habituellement utilisés dans cette indication en association à un corticoïde topique, il eût été souhaitable que cette étude comportât un bras comparateur comportant un AINS. A noter par ailleurs, que la population retenue par l'AMM pour cette extension d'indication est plus large que celle incluse dans l'étude qui a ciblé uniquement des patients ayant une rétinopathie diabétique.

Les données de tolérance sont limitées, issues uniquement de l'étude pivot, portant sur 126 patients. Une incidence plus importante d'effets indésirables peut être attendue sur une population plus large avec la mise en évidence d'un profil de tolérance particulier chez le patient diabétique.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les corticoïdes et les AINS en collyre sont habituellement utilisés en prévention et en traitement de la douleur et de l'inflammation liées à la chirurgie de la cataracte.

NEVANAC 1 mg/ml, collyre en suspension comportant un AINS, le népafénac, ayant déjà une AMM dans la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation liées à la chirurgie de la cataracte a démontré son efficacité, en association à un corticoïde topique, chez les patients diabétiques pour réduire le risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à la chirurgie de la cataracte.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'œdème maculaire peut être une complication post-opératoire liée à la chirurgie de la cataracte. Il survient dans les semaines qui suivent l'intervention. Chez le patient diabétique, ce risque post-opératoire est accru et se surajoute au risque d'œdème maculaire compliquant une rétinopathie diabétique qui conduit à une baisse d'acuité visuelle et peut évoluer vers la cécité.

► Dans l'extension d'indication, cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Ce collyre à base de népafénac permet de réduire, lorsqu'il est associé à un corticoïde topique, le risque d'œdème maculaire lié à la chirurgie de la cataracte chez le patient diabétique.

► Il n'existe pas d'alternative validée dans cette indication.

► Intérêt de santé publique :

La cataracte représente un fardeau de santé publique modéré. Celui représenté par la population de l'indication (patients diabétiques) est faible. L'amélioration de la prise en charge de la cataracte 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 diabétiques 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEVANAC 1 mg/mL, collyre en suspension, est important dans l'extension d'indication à la réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à la chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication à la réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à la chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

NEVANAC 1 mg/ml, collyre en suspension, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge habituelle de l'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques.

010.3 Population cible

La population cible de NEVANAC est définie par la population des patients diabétiques devant être opérés de la cataracte pour lesquels une réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire est nécessaire.

En 2011, le PMSI a recensé 703 831 interventions de la cataracte en France. Ce nombre augmente chaque année et peut être estimé à 738 000 en 2012 soit 369 000 patients (opération des deux yeux l'un après l'autre).

La proportion de patients diabétiques chez les plus de 65 ans (population susceptible d'être opérée de la cataracte) est d'environ 15 %.

Par conséquent, en appliquant ce pourcentage au nombre des patients opérés de la cataracte en 2012, la population cible annuelle de NEVANAC peut être estimée à 55 350 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription.