



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

30 novembre 2005

MIOSTAT 100 microgrammes/ml, solution injectable pour voie intra-oculaire
Boîte de 12 flacons de 1,5 ml (CIP: 566 812-2)

Laboratoires ALCON

carbachol

Date de l'AMM : 04/07/2005 (reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

carbachol

1.2. Indication

Miostat est indiqué pour l'obtention rapide et complète d'un myosis en rapport avec une chirurgie intra-oculaire. Un myosis maximal est généralement obtenu dans les quelques minutes suivant l'application.

1.3. Posologie

Voie intra-oculaire seulement.

Sortir de manière aseptique le flacon du blister en enlevant le papier pelable et déposer le flacon sur un plateau stérile. Aspirer le contenu dans une seringue sèche et stérile et remplacer l'aiguille par une canule non traumatisante avant l'administration intra-oculaire.

Injecter doucement jusqu'à 0,5 ml de Miostat (50 microgrammes de carbachol) dans la chambre antérieure. L'efficacité de Miostat a été démontrée jusqu'à 24 heures suivant la chirurgie.

Chez certains patients, un myosis efficace a été observé avec seulement 5 microgrammes de carbachol.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés.

Enfants

La tolérance et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucune étude évaluant les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique sur l'élimination du carbachol n'a été conduite. L'exposition systémique au carbachol à la suite d'une instillation intra-oculaire étant présumée minime chez l'homme, aucun ajustement de posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique n'est jugé nécessaire.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

S	: ORGANES SENSORIELS
S01	: MEDICAMENTS OPHTALMOLOGIQUES
S01E	: ANTIGLAUCOMATEUX ET MYOTIQUES
S01EB	: PARASYMPATHOMIMETIQUES
S01EB02	: Carbachol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Une seule spécialité à visée myotique indiquée au cours de la chirurgie oculaire est disponible :

Chlorure d'acétylcholine : MIOCHOLE 20 mg/2 ml, solution intra-oculaire

MIOCHOLE 20 mg/2 ml est indiqué pour l'obtention rapide d'un myosis au cours de la chirurgie oculaire.

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le carbachol a été comparé au chlorure d'acétylcholine (MIOCHOLE) dans :

- 6 études cliniques, en double-aveugle, randomisées
- 6 études cliniques, ouvertes, non randomisées dont 2 versus un comparateur inactif, une solution saline équilibrée (BSS).

Il s'agit d'études anciennes (1969-1970) réalisées sur de faibles effectifs.

Dans ces études, les patients étaient opérés de la cataracte avec extraction du cristallin.

Les critères principaux de jugement étaient :

- la taille de la pupille après obtention d'un myosis par injection de la solution dans la chambre antérieure de l'œil,
- la durée du myosis.

Dans la plupart des études, la taille pupillaire a été mesurée verticalement et horizontalement, une moyenne des deux mesures étant rapportée. Ces mesures ont été réalisées juste avant l'opération, suite à l'extraction du cristallin (diamètre pupillaire de base), 2 min et 5 min, et parfois 15 h et 24 h après l'administration des produits testés.

Un ou plusieurs mydriatiques pré-opératoires ont été utilisés, permettant de dilater l'œil avant l'extraction de la cataracte. Dans une étude, un myotique topique (pilocarpine) en post-opératoire a été utilisé en plus du chlorure d'acétylcholine pour permettre de renforcer l'action de celui-ci.

Résultats des études réalisées et double-aveugle :

Etude	Traitement	Nombre d'yeux	Diamètre pupillaire de base (mm ± ET)	Réduction du diamètre pupillaire après traitement			
				2 min	5 min	15 h	24 h
B.2.1	MIOSTAT	14	4,7 ± 1,0	- 1,7 ± 0,8*	- 2,0 ± 0,8*	-	-
	MIOCHOLE	12	5,8 ± 1,0	- 1,6 ± 0,9*	- 1,8 ± 0,9*	-	-
B.2.2	MIOSTAT	19	6,4 ± 1,3	- 1,8 ± 1,3*	- 2,5 ± 1,6*	-	- 3,5 ± 2,0*
	MIOCHOLE	15	5,4 ± 1,0	- 2,1 ± 1,0*	- 2,8 ± 1,1*	-	- 3,0 ± 1,3*
B.2.3a	MIOSTAT	13	5,6 ± 1,6	- 1,8 ± 1,1*	- 2,5 ± 1,3*	-	-
	MIOCHOLE	13	6,6 ± 1,4	- 2,1 ± 0,7* (NS)	- 2,8 ± 0,8* (NS)	-	-
B.2.3b	MIOSTAT	9	6,0	- 2,4*	- 2,6*	-	-
	MIOCHOLE	7	6,4	- 2,3*	- 3,0*	-	-
B.2.4	MIOSTAT	44	5,18	-1,95	-2,09	-2,12	-
	MIOCHOLE	35	5,57	-2,13 (NS)	-2,21 (NS)	-1,42	-
	BSS	42	4,99	-0,66	-0,69	-0,61	-
B.2.7	MIOSTAT	8	5,31	- 2,19	- 2,56*	-	- 2,50
	MIOCHOLE	12	5,50	- 2,38	- 2,79*	-	- 2,79
	BSS	15	5,30	- 0,53	- 0,53	-	- 1,60

* différence significative versus diamètre de base

NS : non significatif versus MIOSTAT

Dans 4 études (B.2.1, B.2.2, B.2.3b et B.2.7), aucune comparaison intergroupe n'a été faite.

Dans les études B.2.3a et B.2.4, le carbachol a été comparé au chlorure d'acétylcholine : aucune différence significative n'a été observée entre les traitements sur la taille pupillaire 2 min et 5 min après administration des produits.

Dans l'étude B.2.4, la taille de la pupille a été évaluée jusqu'à 15 heures après l'administration des produits : une différence significative de 0,7 mm en faveur du carbachol, mais sans pertinence clinique, a été observée.

Dans les études B.2.2 et B.2.7, l'évaluation a été prolongée jusqu'à 24 h après l'administration des produits. En l'absence d'analyse statistique de la comparaison carbachol / chlorure d'acétylcholine, on observe que la réduction du diamètre pupillaire est du même ordre dans les deux groupes, maximale dès les premières minutes, et maintenue jusqu'à 24 h suivant l'administration des produits.

Remarque : la démonstration d'une différence entre les deux myotiques sur des temps de 15-24 h n'a pas d'intérêt clinique.

Résultats des études ouvertes :

Etude	Traitement	Nombre d'yeux	Diamètre pupillaire de base (mm ± ET)	Réduction du diamètre pupillaire après traitement		
				2 min	5 min	24 h
B.3.1	MIOSTAT	40	6,0 ± 1,1	- 3,0 ± 0,9*	- 3,2 ± 0,9*	-
	MIOCHOLE	32	4,9 ± 1,2	- 1,7 ± 0,6*	- 1,8 ± 0,7*	-
B.3.2	MIOSTAT	10	5,0 ± 1,3	- 1,2 ± 0,9*	- 1,4 ± 1,1*	- 3,2 ± 1,2*
	MIOCHOLE	10	5,6 ± 1,6	- 1,7 ± 1,3*	- 1,6 ± 1,4*	- 2,8 ± 1,8*
	BSS	11	4,4 ± 1,3	- 0,1 ± 0,3	- 0,2 ± 0,4	- 1,9 ± 1,5*
B.3.3	MIOSTAT	54	6,3 ± 1,4	- 1,6 ± 1,2*	- 2,4 ± 1,5*	- 4,1 ± 2,0*
	MIOCHOLE + PILOCARPINE	18	6,7 ± 1,5	- 1,7 ± 0,7*	- 3,0 ± 1,1*	- 3,1 ± 1,3*
	BSS	6	5,7 ± 1,2	- 0,8 ± 0,9	- 1,0 ± 1,3	- 2,7 ± 1,5*
B.3.4	MIOSTAT	26	5,5 ± 1,2	- 2,6 ± 0,7*	- 3,1 ± 1,0*	- 3,4 ± 1,4*
	MIOCHOLE	12	5,7 ± 0,9	- 2,2 ± 0,6*	- 2,9 ± 0,6*	- 3,0 ± 1,2*
B.3.5	MIOSTAT	3	5,8 ± 0,3	- 2,5 ± 1,3*	- 2,8 ± 1,0*	- 4,8 ± 0,3*
	MIOCHOLE	5	5,4 ± 1,1	- 1,6 ± 0,5*	- 2,4 ± 0,9*	- 3,9 ± 0,5*
B.3.6	MIOSTAT	8	6,7 ± 1,4	- 2,1 ± 1,1*	- 2,4 ± 1,2*	- 4,4 ± 1,3*
	MIOCHOLE	6	7,7 ± 0,7	- 2,3 ± 1,4*	- 2,7 ± 1,3*	- 4,9 ± 0,9*

Dans ces études, le cabachol et le chlorure d'acétylcholine ont diminué le diamètre pupillaire de façon significative par rapport à l'état initial. En l'absence d'analyse statistique de la comparaison carbachol / chlorure d'acétylcholine, on observe que la réduction du diamètre pupillaire a été du même ordre dans les deux groupes et qu'elle s'est maintenue jusqu'à 24 h après l'administration des produits dans les deux groupes.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Au cours des études cliniques, les effets indésirables oculaires suivants ont été rarement rapportés ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) : opacité cornéenne, œdème cornéens, dégénérescence cornéenne (kératopathie bulleuse), décollement de la rétine, iritis et uvéite.

Après commercialisation, quelques notifications spontanées concernant les effets indésirables suivants ont été reçues : vision floue, nausées, vomissements et gêne épigastrique.

Suite à un traitement myotique local, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 1\%$ $< 10\%$) ont été :

- maux de tête
- symptômes oculaires : hyperémie, ciliaire, hyperémie conjonctivale, spasme du muscle ciliaire, vision floue, photophobie.

3.3. Conclusion

Des études comparatives ont été réalisées versus chlorure d'acétylcholine. Il s'agit cependant d'études anciennes (1969-1970) de qualité méthodologique insuffisante : ces

études sont pour moitié ouvertes, non randomisées, avec des effectifs faibles, sans comparaison intergroupe sauf dans 2 études.

Les patients inclus étaient opérés de la cataracte avec extraction du cristallin. La réduction du diamètre pupillaire a été mesurée 2 min, 5 min, 15 ou 24 h après l'administration des produits. Il faut toutefois remarquer que la démonstration d'une éventuelle différence entre les traitements 15 ou 24 h après l'administration des produits n'a pas d'intérêt clinique.

Dans l'ensemble des études, le carbachol et le chlorure d'acétylcholine ont réduit de façon significative le diamètre pupillaire par rapport au diamètre de base ou par rapport à une solution saline équilibrée (comparateur inactif). Cette réduction, du même ordre dans les deux groupes, maximale dès les premières minutes, s'est maintenue jusqu'à 24 h après l'administration des produits sauf dans une étude où il a été observé une différence significative en faveur du carbachol après 15 h, mais sans pertinence clinique.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des symptômes oculaires à type de vision floue et des nausées et vomissements.

En conséquence, aucune donnée cliniquement pertinente et fiable méthodologiquement ne permet de mettre en évidence une supériorité du carbachol par rapport au chlorure d'acétylcholine.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'obtention d'un myosis peut être nécessaire à l'occasion d'une chirurgie ophtalmologique (chirurgie de la cataracte principalement).

Intérêt de santé publique :

Les complications chirurgicales ophtalmiques nécessitant l'obtention d'un myosis rapide et complet sont des situations cliniques graves (rupture capsulaire) mais peu fréquentes ; elles représentent donc un fardeau faible en termes de santé publique.

Le besoin thérapeutique est couvert par le traitement à visée myotique existant (MIOCHOLE).

Au vu des résultats des études cliniques, il n'est pas attendu d'impact populationnel sur la morbidité avec la spécialité MIOSTAT par rapport à MIOCHOLE.

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

Le carbachol permet d'obtenir un myosis avec un maximum d'efficacité dans les premières minutes après l'administration. Le produit est bien toléré, les effets indésirables les plus fréquents sont des symptômes oculaires (vision floue, hyperhémie), des nausées et vomissements, des maux de tête.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention pour obtenir un myosis au cours d'une chirurgie intraoculaire.

Il existe une alternative médicamenteuse : le chlorure d'acétylcholine (MIOCHOLE).

Le service médical rendu par MIOSTAT 100 µg/ml est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

MIOSTAT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à MIOCHOLE.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Un myosis, rapide et complet, peut être nécessaire lors de complications survenant à l'occasion d'une chirurgie ophtalmologique, principalement la chirurgie de la cataracte (mais aussi traitement du glaucome, greffe de la cornée et certains traumatismes).

En cas de doute sur une rupture ou une désinsertion capsulaire, il est nécessaire de vérifier la qualité, la forme de l'iris et l'absence de vitré dans la chambre antérieure.

4.4. Population cible

La population cible est définie par les patients nécessitant l'obtention d'un myosis au cours d'une chirurgie oculaire.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la population des patients nécessitant l'obtention d'un myosis au cours d'une chirurgie ophtalmique.

Le type de chirurgie oculaire concernée par cette indication est principalement la chirurgie de la cataracte. Actuellement, environ 480.000 opérations de la cataracte sont réalisées par an (données PMSI).

Au cours de la chirurgie de la cataracte, l'obtention d'un myosis est nécessaire en cas de complications avec risque de rupture ou désinsertion capsulaire. Depuis l'utilisation de la technique d'extraction de la cataracte par phakoémulsification, les risques de complications ont très fortement diminué. Selon l'avis des experts, environ 1 à 2% des opérations de la cataracte ont des complications par rupture capsulaire et nécessitent l'obtention d'un myosis.

Par conséquent, les besoins en myotique administré par voie intra-oculaire peuvent être estimés à environ 4.600 à 9.600 doses/an.

Remarque : le laboratoire base son estimation de la population cible sur les ventes de la spécialité concurrente MIOCHOLE, qui se sont montées à 44.000 boîtes en 2004, auxquelles s'ajoutent les préparations hospitalières de carbachol et de pilocarpine utilisées dans cette indication, estimées à 40.000 à 50.000 doses/an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et la posologie de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription et de délivrance.