

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 octobre 2018***Date d'examen par la Commission : 18 avril 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 16 mai 2018
a fait l'objet d'une audition le 17 octobre 2018.***cyclopentolate****SKIACOL 0,5 POUR CENT, collyre**

Flacon unidose de 0,5 ml (CIP : 34009 321 629 0 1)

Laboratoire ALCON SAS

Code ATC	S01FA04 (Mydriatiques et cycloplégiques, anticholinergique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Chez l'adulte et l'enfant de <u>1 an et plus</u> : <ul style="list-style-type: none">• Cycloplégie et mydriase avant les mesures de réfraction.• Diagnostic des ésootropies post-chirurgicales.• Dilatation pré-opératoire pour cataracte, photocoagulation.»

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - Important dans la cycloplégie avant les mesures de réfraction. - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans la mydriase avant les mesures de réfraction, le diagnostic des ésootropies post-chirurgicales et la dilation préopératoire pour cataracte, photocoagulation.
ASMR	<p><u>Dans la cycloplégie avant les mesures de réfraction :</u> Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'impact du cyclopentolate sur la morbidité ou sur la qualité de vie, - son usage établi et recommandé dans la cycloplégie, - son schéma d'administration plus simple et moins contraignant que celui de l'atropine, <p>la Commission considère que SKIACOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle d'obtention d'une cycloplégie avant les mesures de la réfraction, qui comprend l'atropine.</p> <p><u>Dans les autres indications</u> (mydriase avant les mesures de réfraction, diagnostic des ésootropies post-chirurgicales et dilation préopératoire pour cataracte, photocoagulation) : Sans objet</p>
ISP	SKIACOL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	SKIACOL représente, de par ses caractéristiques, un traitement de première intention pour la réalisation d'une cycloplégie avant les mesures de réfraction, en particulier pour la population pédiatrique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 01/03/1988 Rectificatif d'AMM du 14/09/2017 : ajout de nouvelles informations de sécurité (dont ajout de l'effet « amnésie rétrograde » dans la rubrique 4.8 du RCP).
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01F Mydriatiques et cycloplégiques S01FA Anticholinergiques S01FA04 cyclopentolate

02 CONTEXTE

La spécialité SKIACOL (cyclopentolate) est un collyre anticholinergique qui permet l'obtention d'une dilatation de la pupille et d'une cycloplégie pour la réalisation de certains examens et/ou traitements en ophtalmologie. Il a obtenu une AMM française en 1974, qui a été abrogée et remplacée par celle de 1988. SKIACOL est indiqué chez l'adulte et l'enfant **à partir de 1 an**.

Lors de ses précédentes évaluations¹, la Commission avait considéré que le service médical rendu de SKIACOL était important dans les indications de son AMM. En 2004, à la suite d'échanges avec le CEPS, le laboratoire a souhaité que SKIACOL soit radié des deux listes de médicaments remboursables par la solidarité nationale (assurés sociaux et collectivités) et a maintenu sa commercialisation en tant que médicament non remboursé.

Suite à la demande de l'Association Francophone de Strabologie et d'Ophtalmologie Pédiatrique de rembourser à nouveau SKIACOL pour une prise en charge de l'enfant, le laboratoire sollicite une nouvelle inscription de SKIACOL sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans les indications de son AMM.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus :**

- **Cycloplégie et mydriase avant les mesures de réfraction.**
- **Diagnostic des ésootropies post-chirurgicales.**
- **Dilatation pré-opératoire pour cataracte, photocoagulation.»**

¹ Avis d'inscription en 1978 et de renouvellement d'inscription en 2001.

04 POSOLOGIE

« Posologie :

Voie ophtalmique.

1 goutte de collyre contient 165 µg de principe actif (cyclopentolate).

1 ml de solution contient environ 28 gouttes de collyre.

La posologie chez l'adulte est d'une goutte, suivie d'une deuxième goutte instillée 10 minutes après si nécessaire.

Population pédiatrique :

Il est recommandé d'établir une surveillance étroite des jeunes enfants et enfants durant les 30 minutes suivant l'instillation.

Jeunes enfants (1 an à 3 ans) : une instillation dans l'œil.

Enfants (3 ans à 12 ans) : une instillation dans l'œil. En cas de mydriase insuffisante, et uniquement dans ce cas, une 2^{ème} instillation pourra être administrée dans les 10 à 30 minutes suivant la 1^{ère} instillation.

Mode d'administration :

Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :

- Se laver soigneusement les mains.
- Éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du récipient unidose.
- Pour instiller ce collyre, regarder vers le haut et tirer légèrement la paupière vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation*.
- Pour éviter l'ingestion surtout chez l'enfant.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.
- Jeter l'unidose après utilisation. Ne pas réutiliser une unidose ouverte pour une administration ultérieure.
- Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après administration est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets indésirables systémiques.

* Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage du cyclopentolate dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'enfant et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue. »

Les collyres mydriatiques et/ou cycloplégiques sont utilisés dans un contexte diagnostique, thérapeutique ou pré-chirurgical.

Ils sont utilisés à visée diagnostique pour les examens du fond d'œil, de la réfraction, et d'autres actes diagnostiques.

Chez l'enfant, il est nécessaire de dilater les pupilles des nouveau-nés pour un examen du fond d'œil afin de détecter différentes anomalies, incluant la rétinopathie du prématuré, les infections congénitales, la cataracte congénitale, les syndromes neurologiques et les anomalies rétinienne associées aux syndromes dysmorphiques. La dilatation préalable de la pupille améliore les performances diagnostiques de ces tests en permettant de visualiser la surface de rétine la plus large possible⁹.

L'examen de la réfraction oculaire a pour but de caractériser et de mesurer l'importance de l'amétropie. La mesure subjective de l'acuité visuelle nécessite la participation active du patient, qui n'est le plus souvent possible qu'à partir d'environ trois ans chez les enfants (âge verbal). Aucun examen subjectif n'est suffisant chez l'enfant pour évaluer avec précision sa réfraction.

Un examen objectif de la réfraction nécessite une dilatation pupillaire et une cycloplégie par instillations de collyres atropiniques. Ils permettent de s'affranchir de l'accommodation la plus complète possible (majeure chez l'enfant) et de la participation du patient. Il est donc le moyen le plus fiable pour diagnostiquer un trouble de la réfraction chez l'enfant, mais il nécessite du matériel et des compétences spécialisées. Une cycloplégie efficace s'impose dans la prise en charge d'un strabisme, d'une amblyopie ou d'un trouble de la réfraction. Elle permet ainsi de déterminer avec précision la correction optique totale dont le patient a besoin. Dans les autres situations, lors d'une visite systématique en l'absence de facteurs de risque et avec un examen normal en l'absence de symptomatologie fonctionnelle, une dilatation sous mydriatiques seuls peut être proposée afin de réaliser un fond d'œil dilaté de dépistage systématique. En cas de mesures limites ou anormales de la réfraction, un examen dilaté du fond d'œil couplé à une mesure de la réfraction sous cycloplégie sera proposée.

La dilatation thérapeutique de la pupille est recherchée traditionnellement d'une part dans différentes maladies oculaires, et d'autre part, dans certaines interventions ophtalmologiques telles que la chirurgie de la cataracte qui nécessitent une mydriase persistante tout au long de l'intervention. En dehors de la chirurgie, la mydriase peut également être utilisée pour le traitement d'une pathologie rétinienne ou vitréenne par photocoagulation laser ou d'autres techniques.

Une cycloplégie thérapeutique (pénalisation atropinique) peut également être utilisée dans le traitement de l'amblyopie de l'enfant.

Deux types de collyres sont actuellement utilisés en ophtalmologie pour obtenir une dilatation pupillaire ou une cycloplégie :

- les agents anticholinergiques et antimuscariniques comprenant les collyres atropiniques et dérivés (atropine, cyclopentolate, tropicamide et homatropine), et

² Oger-Lavenant F. Cycloplégie et correction optique totale. Cahiers de Sensorio-Motricité. XXXII^E Colloque 2007 ; 99-105. Disponible sur : <http://www.amblyopie.net/resources/Telechargement/Amblyopie.pdf>

³ A. Barjol. La réfraction chez l'enfant. Les cahiers d'Ophtalmologie 2013; 167: 30-3

⁴ ANSM. Rapport - Utilisation des collyres en pédiatrie pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie à visée diagnostique. Mars 2017.

⁵ Orssaud C. Amblyopie. Journal Français d'Ophtalmologie. 2014; 37: 486-96

⁶ ANAES. Dépistage précoce des troubles de la fonction visuelle chez l'enfant pour prévenir l'amblyopie. Octobre 2002

⁷ SFO. Examen de la réfraction chez l'enfant. Fiche d'information n°20

⁸ Pechereau A, Denis D, Speeg-Schatz. Rapport SFO – Strabisme. 2013 Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/em/SFO/2013/html/index.html>

⁹ Parisi ML, Scheiman M, Coulter RS. Comparison of the effectiveness of a nondilated versus dilated fundus examination in the pediatric population. J Am Optom Assoc 1996; 67:266-72.

- les alpha-mimétiques représentés par la phényléphrine.

Seuls deux de ces collyres sont actuellement indiquées pour obtenir une cycloplégie efficace : l'atropine à un pourcentage lié à l'âge et au poids du patient (médicament remboursé), et le cyclopentolate à 0,5% (médicament commercialisé non remboursable). Les autres collyres atropiniques sont essentiellement mydriatiques, avec une mise au repos partielle de l'accommodation.

Le cyclopentolate (SKIACOL) est le cycloplégique utilisé en routine en raison de sa rapidité d'action et de sa courte durée d'action (6 à 24 heures). Contrairement à l'atropine, le cyclopentolate est utilisé le jour même de la consultation (1 heure avant la mesure) ; cependant il n'aboutit pas à une cycloplégie aussi complète que l'atropine et il est contre-indiqué chez les enfants < 1 an.

L'atropine est considérée comme le cycloplégique de référence car le plus efficace par sa longue durée d'action, permettant ainsi d'atteindre d'emblée le meilleur point de départ possible pour une éventuelle correction optique. Elle nécessite néanmoins une instillation répétée pluriquotidienne sur plusieurs jours avant la consultation. L'atropine provoque ainsi une mydriase et un trouble accommodatif la semaine précédant la consultation et persistent plusieurs jours après son arrêt (7 à 10 jours). Les effets indésirables sous atropine sont potentiellement plus graves et plus fréquents que ceux sous cyclopentolate. L'atropine est réservée pour des usages particuliers, et en cas de contre-indication ou de réfraction douteuse sous cyclopentolate.

Chacun a ses avantages et ses inconvénients, il est parfois nécessaire de les associer à un collyre mydriatique en cas de mydriase insuffisante.

Des effets indésirables systémiques sévères ont été mis en évidence avec les collyres mydriatiques, notamment chez les enfants qui sont plus susceptibles aux effets centraux. La survenue d'effets indésirables graves est souvent décrite dans le cadre d'une association de collyres mydriatiques. Afin de limiter leur passage systémique, il est nécessaire de bien suivre les recommandations de bon usage décrites dans leur RCP.

Tableau 1. Délai d'obtention et durée de la mydriase selon les collyres mydriatiques⁴

Produit	Action	Délai d'action	Durée d'action
Atropine	Mydriatique et cycloplégique	40 minutes	7 - 12 jours
Cyclopentolate	Mydriatique et cycloplégique	30 - 60 minutes	24 heures
Homatropine	Mydriatique et cycloplégique mineur	30 - 60 minutes	24 - 36 heures
Tropicamide	Mydriatique et cycloplégique mineur	20 - 40 minutes	6 heures
Phényléphrine	Cycloplégique	15 - 60 minutes	5 - 7 heures

Pour l'obtention d'une mydriase les collyres mydriatiques déjà existants couvrent le besoin médical. Pour l'obtention d'une cycloplégie, il existe un besoin médical à disposer de collyres cycloplégiques efficaces et mieux tolérés que l'atropine. Le cyclopentolate contribue déjà à la réponse de ce besoin dans la mesure où il est disponible depuis 1978 en France.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de SKIACOL sont les autres collyres mydriatiques et cycloplégiques administrés par voie locale et utilisés dans au moins une des indications de SKIACOL.

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Mydriatiques et cycloplégiques anticholinergiques					
ATROPINE ALCON 0,3%, 0,5% et 1% collyre (sulfate d'atropine) ALCON	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des inflammations uvéales : <ul style="list-style-type: none"> o Uvéites antérieures (iritis, iridocyclites) et postérieures, o Réactions uvéales secondaires à une agression ou un traitement chirurgical. - Cycloplégie pour réfraction (indispensable chez l'enfant strabique) en particulier en présence d'un strabisme accommodatif. - Dans certains cas, utilisation pour réaliser une pénalisation optique dans le traitement de l'amblyopie en particulier unilatérale. 	21/09/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
ATROPINE 1% FAURE collyre (sulfate d'atropine) EUROPHTA	<ul style="list-style-type: none"> - En diagnostic : dilatation pour examen au cabinet de l'ophtalmologiste, - En thérapeutique : kératites, uvéites, iridocyclites. 	15/10/2003 (inscription complément de gamme)	Important	-	Oui (collectivités)
ISOPTO-HOMATROPINE 1%¹⁰ collyre (homatropine) ALCON	<ul style="list-style-type: none"> - Examen de la réfraction sous cycloplégie. - Iritis, uvéites, iridocyclites. - Sclérites et épisclérites. - Kératite ponctuée superficielle. - En strabologie : au cours des strabismes, accommodatifs essentiellement. 	Aucune évaluation par la Commission car le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement.			Non

¹⁰ Cette spécialité n'est plus commercialisée depuis 2016.

MYDRIATICUM 0,5% collyre (tropicamide) THEA	<ul style="list-style-type: none"> - Mydriase à visée diagnostique, - Mydriase thérapeutique. 	09/05/2012 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
MYDRIATICUM 2 mg/0,4 ml collyre en récipient unidose (tropicamide) THEA	Obtention d'une mydriase : <ul style="list-style-type: none"> - à but diagnostic : permettant la réalisation des examens du fond d'œil ; - à but thérapeutique : en particulier, en préopératoire et avant photocoagulation. 	09/05/2012 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
Mydriatiques sympathomimétiques alpha					
NEOSYNEPHRINE FAURE 5% et 10% collyre (phényléphrine) EUROPHTA	<ul style="list-style-type: none"> - Mydriase à visée diagnostique, - Mydriase thérapeutique, - Mydriase préopératoire. 	09/05/2012 (RI)	Important	-	Oui
NEOSYNEPHRINE FAURE 2,5% collyre (phényléphrine) EUROPHTA		17/06/2015 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique.	Oui
Mydriatiques et cycloplégiques en association fixe					
MYDRIASERT insert ophtalmique (phényléphrine/tropicamide) THEA	MYDRIASERT est indiqué dans l'obtention d'une mydriase : <ul style="list-style-type: none"> - préopératoire, - ou à visée diagnostique quand la monothérapie est connue pour être insuffisante. 	26/04/2000 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport à l'instillation de mydriatiques en collyre en termes de commodité d'emploi.	Oui
MYDRANE , solution injectable (tropicamide/lidocaïne/phényléphrine) THEA FRANCE	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.	20/07/2016 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres mydriatiques en collyres et insert ophtalmiques.	

A noter que seules certaines de ces spécialités sont indiquées dans la population pédiatrique :

- l'homatropine et le tropicamide sont autorisés sans limite d'âge ;
- l'atropine collyre 1% est réservée aux adolescents de plus de 12 ans ; la forme collyre dosée à 0,3% est adaptée aux nourrissons et celle à 0,5% est adaptée à l'enfant âgé de 2 à 12 ans ;
- la phényléphrine collyre 5% et 10% est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans ; seule la forme collyre dosée à 2,5% est adaptée à l'enfant de moins de 12 ans.

L'association fixe phényléphrine + tropicamide et l'association fixe tropicamide + lidocaïne + phényléphrine sont réservées uniquement à l'adulte.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont cliniquement pertinents selon la population concernée.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité SKIACOL 0,5%, collyre en flacon unidoses de 0,5 ml est uniquement commercialisée en France. A noter que d'autres présentations (flacon de 10 ml et 15 ml) et dosages (1% et 2%), non disponibles en France, sont actuellement autorisés et pris en charge aux Etats-Unis et dans plusieurs pays européens.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour rappel, l'évaluation initiale de SKIACOL, en 1978, a reposé uniquement sur l'expertise clinique d'ophtalmologistes. Désormais, l'usage du cyclopentolate est bien établi et recommandé par les sociétés savantes d'ophtalmologie.

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription, aucune nouvelle étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance du cyclopentolate.

08.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité n'a été déposée par le laboratoire.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données de pharmacovigilance

► Données internationales de pharmacovigilance (PSUR)

Le cyclopentolate à usage ophtalmique est commercialisé depuis février 1957 au Danemark. Par le biais d'une procédure décentralisée, il est à ce jour commercialisé à un niveau international, dans plus de 70 pays.

Durant la période couverte par le dernier PSUR disponible (01/03/2008 au 28/02/2011), un total de 8 102 695 flacons de SKIACOL a été vendu, dont 2 771 894 flacons de SKIACOL à 0,5%. Soixante cas médicalement confirmés de pharmacovigilance associés à l'utilisation du cyclopentolate ont été rapportés au cours de cette période, représentant un total de 170 événements indésirables (EI). Près de 37 % de ces cas étaient graves (22 cas représentant 79 EI graves), et la moitié ont concerné la population pédiatrique (31 cas).

Les événements rapportés étaient essentiellement d'ordre :

- neurologiques : représentant 28% des EI et 39% des EI graves rapportés. La moitié de ces EI ont été signalés chez des enfants. Il s'agissait principalement d'EI graves non listés (trouble de la parole, hyperactivité psychomotrice, trouble de l'équilibre, coordination anormale, amnésie, aphasie, trouble de l'attention, hémiparésie, troubles de la mémoire, hémianopsie, perte de conscience et amnésie rétrograde) ;

- oculaires : représentant 21% des EI et 13% des EI graves, avec signalement de cas de syndrome Urrets-Zavalía (pupille fixée, non listé), glaucome à angle fermé (non listé), daltonisme (non listé), troubles vitréens (non listés) ;
- psychiatriques : représentant 16% des EI et 27% des EI graves. Au cours de la période couverte par le présent PSUR, des cas isolés de troubles non listés ont été signalés (psychose aiguë, anxiété, agressivité, hallucinations visuelles, trouble obsessionnel-compulsif, délire, insomnie, dépendance et verbigeration). La majorité de ces EI a été signalée chez des enfants qui, pour la plupart, avaient reçu des doses plus élevées que celles recommandées de cyclopentolate ;
- troubles généraux : représentant 15% des EI et 8% des EI graves. Les EI graves rapportés étaient : troubles de la démarche (listés), fatigue (listée), effet médicamenteux prolongé (non listé).

L'analyse cumulative des cas signalant une prolongation ou une augmentation de l'effet médicamenteux du cyclopentolate, mise en place en réponse à la demande de l'autorité néerlandaise, a mis en évidence que la plupart de ces événements ont été rapporté dans un contexte de surdosage, en particulier lorsque le produit était utilisé chez les enfants. Ces événements n'ont pas fait l'objet d'une modification du RCP.

Au cours de la période couverte par le PSUR, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié. Un décès a été signalé durant cette période, il s'agissait d'une perte aiguë de conscience secondaire à une crise hypertensive et une hémorragie cérébrale après l'administration de 6 gouttes du cyclopentolate pour un examen diagnostique de routine (contexte de surdosage).

■ Données nationales de pharmacovigilance

Suite au signalement d'un décès chez un enfant après l'administration d'une surdose de cyclopentolate, une enquête nationale de pharmacovigilance¹¹ a été mise en place en 2007 par l'ANSM sur les habitudes de prescription des collyres mydriatiques atropiniques, en vue d'une réflexion sur le devenir des collyres d'atropine et sur l'harmonisation des RCP. Elle a porté sur l'ensemble des effets indésirables systémiques rapportés avec les collyres mydriatiques atropiniques à base d'atropine, de cyclopentolate ou de tropicamide chez les patients à risque (enfants et sujets âgés > 75 ans). Cette requête a été réalisée à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance (depuis la commercialisation jusqu'au 13 mars 2007) et des observations envoyées par les laboratoires (de la commercialisation à fin 2005 ou premier trimestre 2006).

Au total, 277 effets indésirables systémiques pour 150 patients (133 enfants et 17 sujets âgés > 75 ans) ont été recensés.

Globalement, les effets systémiques les plus fréquemment rapportés et les plus sévères ont été neuropsychiatriques (n=118/277), à type de convulsions, délires/confusions/hallucinations, agitations/excitations, troubles du comportement/personnalité, malaises.

La majorité des effets indésirables ont concerné des enfants de moins de 4 ans.

Neuf cas de mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés, concernant des enfants de moins de 8 ans. Pour 7 d'entre eux, il s'agissait de nourrissons de moins d'un an la plupart anciens grands prématurés.

D'autres troubles ont également été observés, notamment une fièvre, qui a représenté 8% des EI rapportés chez les enfants de moins de 8 ans (principalement chez les moins de 4 ans et avec l'atropine). Elle est le plus souvent inférieure à 39°C et est associée à une rougeur des pommettes, ce qui aide au diagnostic d'imprégnation atropinique.

¹¹ ANSM. Commission nationale de pharmacovigilance – Compte rendu de la réunion du mardi 25 mars 2008. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bd7be64de27e31df5c8182983443353f.pdf

Chez les nouveau-nés ou nourrissons anciens prématurés, ce sont les EI digestifs à type iléus, distension abdominale, d'occlusion ayant nécessité l'instauration d'une nutrition parentérale, qui ont prédominé.

Les troubles urinaires n'ont été retrouvés que chez les sujets de plus de 75 ans.

Suite à cette enquête de pharmacovigilance, l'ANSM a jugé nécessaire d'harmoniser et de renforcer l'information contenue dans le RCP des collyres mydriatiques, dont SKIACOL, sur les mesures de sécurité d'administration, ceci afin d'éviter le passage systémique.

Elle a également souhaité que cette enquête soit complétée par une enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables systémiques sous phényléphrine chez les patients à risques (enfants et sujets âgés). Elle avait enfin dans l'objectif de créer un groupe ad hoc d'ophtalmologues et de pédiatres français afin d'émettre des recommandations sur l'utilisation des collyres mydriatiques chez le nouveau-né et le grand prématuré ainsi que chez les sujets âgés.

Dans ce contexte, l'ANSM a émis en 2012¹² un point d'information à destination des professionnels de santé sur l'utilisation des collyres mydriatiques en pédiatrie afin d'alerter sur le risque de toxicité systémique plus élevé chez les enfants, et de rappeler les règles de bon usage de ces médicaments.

Dans un même temps, les données issues des enquêtes de pharmacovigilance mettant en évidence l'existence de cas graves d'effets indésirables, parfois mortels, chez des enfants ayant reçu des collyres mydriatiques, ont conduit l'ANSM à prendre les mesures suivantes :

- contre-indiquer la phényléphrine collyre 10% chez l'enfant de moins de 12 ans ;
- réserver l'atropine collyre à 1% aux adultes et aux adolescents de plus de 12 ans ;
- renforcer l'information contenue dans l'AMM sur les mesures de sécurité d'administration des collyres mydriatiques atropiniques pour éviter le passage systémique, notamment chez les prématurés qui présentent des risques accrus.

A noter que depuis, la phényléphrine collyre 5% a également été contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans et qu'une autorisation de mise sur le marché d'un dosage plus faible à 2,5% de phényléphrine a été octroyée par l'ANSM en 2014 afin de disposer d'un dosage adapté pour l'enfant de moins de 12 ans¹³

La survenue de cas récents d'effets indésirables systémiques a incité l'ANSM à réitérer en 2017¹⁴, les informations importantes sur l'utilisation des collyres mydriatiques en pédiatrie :

- Chez le prématuré et le nouveau-né, il convient tout particulièrement :
 - o d'adopter chez les prématurés et nouveau-nés une grande prudence lors de l'administration des collyres mydriatiques en raison du risque d'effets digestifs et du risque hémodynamique ;
 - o de préférer l'utilisation du tropicamide compte-tenu de son profil de tolérance par rapport à celui de l'atropine ;
 - o d'utiliser de la phényléphrine à 2,5% ou 1% (préparation hospitalière) si une association au tropicamide s'avère nécessaire pour obtenir une dilatation optimale.
- Chez tous les enfants, il convient de :
 - o tenir compte du délai d'obtention de la mydriase, avant une éventuelle réadministration du produit ;
 - o limiter l'administration à une seule goutte de collyre par œil lors de chaque instillation (ne pas doubler l'administration sauf si la première goutte n'a absolument pas atteint l'œil) ;

¹² ANSM. Point d'information - Utilisation des collyres mydriatiques en pédiatrie pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie à visée diagnostique. Novembre 2012.

¹³ La spécialité NEOSYNEPHRINE 2,5% a fait l'objet d'un avis de la commission de la Transparence en date du 17 juin 2015.

¹⁴ ANSM. Rapport - Utilisation des collyres en pédiatrie pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie à visée diagnostique. Mars 2017

- ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (respecter l'espacement recommandé entre les instillations) ;
 - évaluer soigneusement et prendre en compte les risques supplémentaires liés à une éventuelle comorbidité ;
 - administrer avec précaution chez les patients présentant des symptômes d'une atteinte du système nerveux central ;
 - surveiller étroitement l'enfant durant les 30 minutes suivant l'instillation ;
 - faire plus particulièrement attention au risque de surdosage en cas d'iris foncé (les iris foncés se dilatant moins facilement que les iris clairs).
- Afin de limiter les effets systémiques des collyres mydriatiques, il convient de :
- appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant une minute pour occlure les points lacrymaux ;
 - essuyer sur la joue de l'enfant la partie du collyre administré qui s'y écoule afin d'éviter tout risque d'ingestion. Par ailleurs, il y a un risque de passage à travers la peau chez le prématuré ;
 - maintenir hors de portée des enfants ; il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle ;
 - s'assurer que la mère ou le parent a bien compris l'explication qui lui est délivrée concernant l'administration du mydriatique. En cas de problème de compréhension, la dilatation doit se faire en présence d'un professionnel de santé (au cabinet ou à l'hôpital).

8.2.2 Données issues du RCP

► Mises en garde et précautions d'emploi

- « Ne pas laisser à la portée des enfants car il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle.
- Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.
- Utiliser avec précaution chez les patients, en particulier les enfants, ayant eu auparavant une réaction systémique sévère avec de l'atropine (locale et/ou systémique).
- En cas d'hypersensibilité, arrêter le traitement.
- Avec le collyre, il existe un passage du cyclopentolate dans la circulation générale.
- Le risque de toxicité est plus élevé chez l'enfant et le sujet âgé.
- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage du cyclopentolate dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'enfant et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue et d'établir une surveillance étroite de l'enfant durant 30 minutes suivant l'instillation. Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après administration est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets indésirables systémiques.
- Afin d'éviter les surdosages, il convient d'éviter les instillations répétées et ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné.
- Le cyclopentolate est susceptible de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle irido-cornéen étroit.
- Glaucome à angle ouvert : le cyclopentolate en collyre peut être utilisé dans le glaucome chronique après avoir vérifié que l'angle est bien ouvert.
- Le cyclopentolate en collyre doit être administré avec précaution chez les patients présentant des symptômes d'une atteinte du système nerveux central, ce médicament pouvant entraîner des troubles du système nerveux central, surtout chez les jeunes enfants.
- Le cyclopentolate pouvant provoquer des hyperthermies, utiliser avec précaution chez les patients, en particulier les enfants, qui peuvent être exposés à des températures extérieures élevées ou qui sont fébriles.
- Le cyclopentolate en collyre doit être utilisé avec précaution en cas d'adénome prostatique.

- Ce collyre contient un ammonium quaternaire, le chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation des yeux. Eviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut teinter les lentilles de contact souples.

Population pédiatrique

- Des troubles digestifs peuvent survenir suite à l'utilisation ophtalmique de ce produit chez les nourrissons. Il est recommandé de ne rien leur donner à manger dans les 4 heures qui suivent l'examen.
- Utiliser avec beaucoup de précaution, voire ne pas utiliser du tout, chez les nourrissons, les prématurés ou les jeunes enfants, ou les enfants atteints du syndrome de Down, de paralysie spastique ou de lésions cérébrales.
- Les prématurés et nourrissons, les jeunes enfants, ou les enfants atteints du syndrome de Down, de paralysie spastique, ou de lésions cérébrales sont particulièrement sensibles aux troubles du système nerveux central, aux toxicités cardiovasculaire et gastro-intestinale dues à l'absorption systémique de cyclopentolate. »

► Effets indésirables

« Effets indésirables oculaires :

- Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle.
- Mydriase gênante, photophobie, troubles de l'accommodation prolongés.
- Irritation locale, picotement, vision floue, douleur oculaire, possibilité de réaction allergique.

Effets indésirables systémiques :

Le cyclopentolate en collyre passe dans la circulation générale et peut entraîner des effets systémiques, particulièrement chez l'enfant et le sujet âgé.

Les effets indésirables sont essentiellement neurologiques et psychiatriques :

- En particulier : agitation, hyperexcitabilité ou somnolence brutale, confusion, amnésie rétrograde, troubles de l'équilibre, céphalée, vertige.
- Plus rarement, à posologies thérapeutiques : convulsions et hallucinations.
- L'enfant et le sujet âgé ont des réponses variables aux collyres atropiniques.

D'autres signes d'imprégnation atropinique sont fréquents :

- Rougeur de la face, tachycardie, sécheresse buccale.
- Rétention urinaire en particulier chez le sujet âgé avec adénome prostatique.
- Fièvre chez l'enfant, rarement sévère, sauf en cas de surdosage.
- Troubles digestifs :
 - o nausée, vomissements ;
 - o constipation, en particulier chez le sujet âgé ;
 - o chez le nouveau-né prématuré : distension abdominale, iléus, occlusion.

Une grande prudence d'administration est indispensable dans cette population de nouveau-nés prématurés.

Les effets indésirables du cyclopentolate surviennent dans les 20 à 30 minutes qui suivent l'instillation, et bien que généralement transitoires (cessant en 4 à 6 heures), les symptômes peuvent durer 12 à 24 heures. »

Population pédiatrique

Des risques accrus de toxicité systémique ont été observés chez les prématurés et les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants atteints du syndrome de Down, de paralysie spastique ou de lésions cérébrales avec cette classe de médicament. »

08.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité SKIACOL est estimé à 288 245. Cette spécialité est majoritairement prescrite par des ophtalmologues (99% des prescriptions) dans les hypermétropies (30% des prescriptions) et les examens des yeux et de la vision (24% des prescriptions). La majorité des patients ayant reçu une prescription de SKIACOL était des enfants âgés de 5 à 14 ans (66% des prescriptions) et des enfants âgés de 2 à 4 ans (27% des prescriptions). La population pédiatrique âgée < 2 ans concernait 2% des prescriptions.

D'après les données GERS (cumul annuel novembre 2017), SKIACOL a fait l'objet de 153 026 flacons vendus à l'hôpital et 787 299 flacons en ville.

08.4 Résumé & discussion

La spécialité SKIACOL (cyclopentolate) est un collyre anticholinergique qui permet l'obtention d'une dilatation de la pupille et d'une cycloplégie pour la réalisation de certains examens et/ou traitements en ophtalmologie. Lors de l'évaluation de la demande initiale d'inscription de SKIACOL (avis de 1978), la Commission avait donné un avis favorable au remboursement. Cette spécialité a fait l'objet en 2004 d'une radiation sur demande du laboratoire et est, depuis, commercialisé en France en tant que médicament non remboursable. Le laboratoire sollicite aujourd'hui le remboursement de la spécialité.

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription, aucune nouvelle étude clinique n'a été réalisée et déposée par le laboratoire pour évaluer l'efficacité et la tolérance du cyclopentolate. Il n'existe à ce jour aucune donnée comparative permettant de documenter l'efficacité du cyclopentolate par rapport à l'atropine dans la cycloplégie et par rapport aux collyres mydriatiques pour l'obtention d'une mydriase. Néanmoins, son usage est établi et recommandé par les sociétés savantes d'ophtalmologie^{7,8}, tout particulièrement pour obtenir une cycloplégie. Par ailleurs, le cyclopentolate présente un schéma d'administration plus simple et moins contraignant que celui de l'atropine pour l'obtention d'une cycloplégie.

Les collyres mydriatiques, dont le cyclopentolate, ont fait l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance et de recommandations de bon usage élaborées par l'ANSM à plusieurs reprises dans le but de réduire leur passage systémique.

Les effets indésirables systémiques avec les collyres mydriatiques sont connus et sont particulièrement rapportés chez l'enfant et le sujet âgé. Ils sont essentiellement neurologiques et psychiatriques. D'autres signes d'imprégnation atropinique sont fréquents, tels que des rougeurs de la face, des troubles urinaires (en particulier chez le sujet âgé), une fièvre chez l'enfant, et des troubles digestifs notamment des distensions abdominales, iléus et occlusions chez le nouveau-né ou nourrisson ancien prématuré.

Discussion :

Compte tenu de l'absence de données cliniques, l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En raison de ses modalités de préparation des patients moins contraignantes que celles sous atropine, il peut être attendu de SKIACOL un impact positif sur l'organisation des soins dans la cycloplégie avant mesure de la réfraction. Néanmoins dans la mesure où SKIACOL est déjà disponible et commercialisé en tant que médicament non remboursable, aucun impact supplémentaire significatif n'est attendu de cette demande d'inscription au remboursement.

En conséquence, SKIACOL contribue déjà à couvrir le besoin de santé médical identifié pour l'obtention d'une cycloplégie, tout particulièrement dans les examens de réfraction de routine pour lesquels les modalités de préparations de l'atropine sont plus contraignantes pour le patient.

08.5 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou programmée.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{15,16}

Deux types de collyres sont actuellement utilisés en ophtalmologie pour obtenir une dilatation pupillaire ou une cycloplégie : les agents anticholinergiques et antimuscariniques comprenant les collyres atropiniques et dérivés (atropine, cyclopentolate, tropicamide et homatropine), et les alpha-mimétiques représentés par la phényléphrine. Seuls deux de ces collyres sont actuellement indiqués pour obtenir une cycloplégie efficace : l'atropine à un pourcentage lié à l'âge (médicament remboursé) et le cyclopentolate à 0,5% (médicament commercialisé non remboursable). Les autres collyres atropiniques sont essentiellement mydriatiques, avec une mise au repos partielle de l'accommodation.

Deux protocoles distincts sont recommandés par la Société Française d'Ophtalmologie pour obtenir une dilatation de la pupille ou une cycloplégie.

Le tropicamide est le collyre d'examen recommandé pour une dilatation de la pupille du fait de son profil de tolérance, de sa rapidité d'effet mydriatique et de sa courte durée d'action. En cas de dilatation insuffisante ou pour certains groupes de patients (enfants prématurés, patients diabétiques et patients âgés), il est nécessaire d'associer un autre collyre mydriatique, tel que l'atropine, le cyclopentolate ou la phényléphrine selon l'âge du patient.

Pour l'obtention d'une cycloplégie, il est recommandé d'utiliser le cyclopentolate avec une mesure de la réfraction 45 à 60 minutes après la première instillation. Ce produit est contre-indiqué chez les enfants de moins de un an et en cas de glaucome par fermeture de l'angle connu ou suspecté. Pour une cycloplégie plus complète ou si le cyclopentolate est insuffisant (enfants mélanodermes avec iris très foncé notamment) ou contre-indiqué, il est recommandé d'utiliser de l'atropine avec une concentration adaptée à l'âge de l'enfant (pendant 5 à 7 jours avant la mesure).

Au total, le choix préférentiel en routine est le cyclopentolate (SKIACOL). Néanmoins le choix entre le cyclopentolate et l'atropine doit prendre en compte les circonstances d'examen. Il est ainsi rappelé que certaines situations cliniques imposent au minimum un bilan avec l'atropine, notamment chez le jeune enfant dont la puissance accommodatrice est majeure et chez l'adulte en cas de spasme accommodatif rebelle surtout avant une éventuelle décision chirurgicale.

Les cycloplégiques mineurs, tel que le tropicamide, n'ont qu'une place limitée dans l'examen objectif de la réfraction. Leur utilisation peut s'avérer utile dans un contexte d'insuffisance motrice cérébrale ou autre pathologie neurologique.

La dilatation préopératoire est un préalable indispensable à toute chirurgie de la cataracte ainsi qu'à la photocoagulation, deux interventions imposant une large mydriase. Divers protocoles de dilatation, associant principalement deux mydriatiques (phényléphrine et tropicamide), sont possibles.

La Commission souligne la nécessité de respecter les règles de bon usage des collyres mydriatiques en pédiatrie, définies par l'ANSM¹⁴ et rappeler dans les RCP, afin de limiter leur passage systémique.

¹⁵ Pechereau A, Denis D, Speeg-Schatz. Rapport SFO – Strabisme. 2013

¹⁶ SFO. Utilisation des collyres Mydriatiques en Pédiatrie pour la Dilatation Pupillaire : prématurés, nouveau-nés, enfants.2013

Place de SKIACOL dans la stratégie thérapeutique

SKIACOL représente, de par ses caractéristiques, un traitement de première intention pour la réalisation d'une cycloplégie avant les mesures de réfraction, en particulier pour la population pédiatrique.

SKIACOL n'a, en l'état actuel, pas de place dans la stratégie thérapeutique d'obtention d'une mydriase avant les mesures de réfraction, de diagnostic des ésootropies post-chirurgicales et d'obtention d'une dilation préopératoire pour cataracte, photocoagulation, compte tenu de ses effets indésirables plus fréquents par rapport aux autres collyres mydriatiques, notamment par rapport au tropicamide.

La Commission rappelle que SKIACOL est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins d'un an.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► Les maladies oculaires imposant l'usage des collyres mydriatiques et/ou cycloplégiques pour leur prise en charge, telles qu'un strabisme, une amblyopie ou un trouble de la réfraction, se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative (préopératoire) ou diagnostique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans la cycloplégie avant les mesures de réfraction. Dans les autres situations, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (autres collyres cycloplégiques et/ou mydriatiques).

► SKIACOL représente un traitement de première intention pour la réalisation d'une cycloplégie avant les mesures de réfraction, en particulier pour la population pédiatrique.

SKIACOL n'a, en l'état actuel, pas de place dans la stratégie thérapeutique d'obtention d'une mydriase avant les mesures de réfraction, de diagnostic des ésootropies post-chirurgicales et d'obtention d'une dilation préopératoire pour cataracte, photocoagulation.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la dégradation marquée de la qualité de vie et du handicap associés aux maladies dont la prise en charge nécessite l'usage de collyres mydriatiques et/ou cycloplégiques,
- la prévalence importante des patients ayant recours à des examens nécessitant des collyres mydriatiques et/ou cycloplégiques,
- l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie du fait de l'absence de données cliniques comparatives, bien que l'usage soit établi,
- le besoin déjà couvert par les collyres mydriatiques existants (dont le cyclopentolate) pour l'obtention d'une mydriase avant les mesures de réfraction, le diagnostic des ésootropies post-chirurgicales et la dilation préopératoire pour cataracte, photocoagulation,
- le besoin médical à disposer de collyres cycloplégiques efficaces et mieux tolérés que l'atropine pour l'obtention d'une cycloplégie,

- la contribution déjà existante du cyclopentolate à la réponse au besoin médical identifié pour l'obtention d'une cycloplégie,
 - l'impact positif de SKIACOL sur l'organisation des soins en raison des modalités de préparation des patients moins contraignantes que celles sous atropine, sans impact supplémentaire par rapport à la prise en charge actuelle dans la mesure où ce médicament est déjà commercialisé,
- SKIACOL 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 SKIACOL est :

- **important** dans la cycloplégie avant les mesures de réfraction,
- **insuffisant** pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans la mydriase avant les mesures de réfraction, le diagnostic des ésootropies post-chirurgicales et la dilation préopératoire pour cataracte, photocoagulation.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la cycloplégie avant les mesures de réfraction :

Prenant en compte :

- l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'impact du cyclopentolate sur la morbidité ou sur la qualité de vie,
 - son usage établi et recommandé dans la cycloplégie,
 - son schéma d'administration plus simple et moins contraignant que celui de l'atropine,
- la Commission considère que SKIACOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle d'obtention d'une cycloplégie avant les mesures de la réfraction, qui comprend l'atropine.

Dans les autres indications (mydriase avant les mesures de réfraction, diagnostic des ésootropies post-chirurgicales et dilation préopératoire pour cataracte, photocoagulation) :

Sans objet

010.3 Population cible

La population cible de SKIACOL correspond aux patients adultes ou pédiatriques nécessitant une cycloplégie avant les mesures de réfraction.

Etant donné que SKIACOL, d'après avis d'expert, est très majoritairement utilisé chez l'enfant pour la réalisation d'une cycloplégie avant les mesures de réfraction, la population cible peut être approchée via le nombre de naissances par an, qui est d'environ 724 500 d'après les données de l'INSEE 2018.

Par ailleurs, d'après les données GERS (cumul annuel novembre 2017), SKIACOL a fait l'objet de 153 026 flacons vendus à l'hôpital et 787 299 flacons en ville, soit un total de 940 325 flacons vendus.

D'après avis d'expert, le nombre de patients nécessitant un contrôle sous SKIACOL plusieurs fois par an est négligeable.

Ainsi, la population cible de SKIACOL peut être comprise entre 725 000 et 940 000 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 la cycloplégie avant les mesures de réfraction,
- **défavorable** 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 la mydriase avant les mesures de réfraction, le diagnostic des ésootropies post-chirurgicales et la dilation préopératoire pour cataracte, photocoagulation.

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

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.