

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

**Solution ophtalmique de latanoprost à 50 µg/mL
sans agent de conservation (Monoprost)**

(Laboratoires Théa)

Indication : Réduction de la pression intraoculaire chez
les patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou
d'hypertension oculaire

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Avril 2018
Longueur du rapport :	11 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Latanoprost sans agent de conservation (Monoprost)
Indication	Réduction de la pression intraoculaire chez les patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire
Demande de remboursement	Selon l'indication
Forme pharmaceutique	Solution à 50 µg/mL
Date de l'avis de conformité	07-07-2016
Fabricant	Laboratoires Théa

Sommaire

Introduction

Le terme « glaucome » fait référence à un groupe de neuropathies optiques qui, ensemble, constituent la principale cause de cécité irréversible dans le monde¹. Au Canada, la prévalence du glaucome déclarée par les patients entre 2002 et 2003 était estimée à 2,7 % à partir de 40 ans et à 11 % à partir de 80 ans². Le glaucome se caractérise par une perte de fibres nerveuses rétiniennes et des modifications papillaires³. L'évolution du glaucome s'accompagne de lésions de la tête du nerf optique, qui provoquent une perte du champ visuel périphérique, suivie d'une perte de l'acuité visuelle pouvant progresser jusqu'à la cécité⁴. Le glaucome à angle ouvert (GAO) est la forme la plus courante de glaucome primaire. L'élévation de la pression intraoculaire (PIO) constitue un facteur de risque important de glaucome, que l'on estime en fonction des valeurs de cette dernière, des caractéristiques de la papille et des altérations du champ visuel³. Chez la plupart des sujets, les valeurs normales de PIO se situent entre 10 mm Hg et 21 mm Hg⁴. L'hypertension oculaire peut se manifester en l'absence de lésion glaucomateuse de la papille ou de perte du champ visuel, et seule une minorité de patients ayant une PIO élevée souffrent de glaucome^{1,3,4}.

La réduction de la PIO est la seule intervention clinique établie pour le traitement du glaucome, et les lignes directrices de pratique clinique de la Société canadienne d'ophtalmologie recommandent une valeur cible initiale de la PIO selon la gravité du glaucome, que l'on peut ajuster en fonction de l'âge du patient, de l'espérance de vie, de la qualité de vie, ainsi que des facteurs de risque de progression³. La pharmacothérapie est la méthode thérapeutique la plus utilisée pour abaisser la PIO, et les analogues des prostaglandines à usage topique, notamment le latanoprost, constituent le traitement de première intention le plus courant. Comme les patients atteints de GAO ont besoin d'un traitement à vie, ils présentent un risque accru de souffrir d'une pathologie de la surface oculaire (PSO), complication associée à l'utilisation prolongée de médicaments antiglaucomateux ophtalmiques à usage topique⁵. Les patients atteints de PSO peuvent éprouver une sécheresse oculaire, des sensations de brûlure, des picotements, des démangeaisons ou une gêne oculaire⁵. Les agents de conservation contenus dans les solutions ophtalmiques à usage topique, dont le plus commun est le chlorure de benzalkonium, ont été incriminés dans la survenue de PSO⁵. Le traitement médical du

glaucome est souvent associé à un manque d'observance par les patients, et l'accès à des analogues de prostaglandine ne contenant pas d'agent de conservation comblerait un besoin insatisfait chez les patients qui ne tolèrent pas ces agents. Le présent rapport vise à effectuer une revue systématique des effets bénéfiques et néfastes de la solution ophtalmique de latanoprost à 50 µg/mL (Monoprost), qui ne contient pas d'agent de conservation, pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hypertension oculaire.

Résultats et interprétation

Études retenues

Les deux études retenues dans le cadre de la revue systématique (études LT2345-PIII-12/08^{6,7} et LT2345-001⁸) sont des essais comparatifs randomisés (ECR) de phase III commandités par le fabricant. La méthodologie des deux ECR repose sur l'analyse de groupes parallèles constitués à l'insu des chercheurs et au su des patients. Ils visent à comparer les traitements par Monoprost et Xalatan (c.-à-d., le latanoprost avec chlorure de benzalkonium), administrés en monothérapie, pour ce qui est de leur efficacité à réduire la PIO, de leur innocuité et de leur tolérance chez des patients souffrant de GAO ou d'hypertension oculaire déjà maîtrisée par le latanoprost seul. L'étude LT2345-PIII-12/08 (n = 404)⁶ est une étude pivot conçue pour démontrer la non-infériorité de Monoprost par rapport Xalatan sur le plan de la réduction d'une PIO élevée. Cette étude a été menée dans 63 centres européens (42 centres, y compris en France) et 13 centres tunisiens. L'étude LT2345-001 (n = 334)⁸ est une étude connexe visant à déterminer si les traitements par Monoprost et Xalatan sont équivalents sur le plan de leur efficacité à réduire la PIO. Cette étude a été menée dans 31 centres aux États-Unis. Monoprost est offert sous la forme d'unités à dose unique, tandis que Xalatan se présente en flacons multidoses.

Dans l'étude pivot, seule une faible proportion des patients souffraient de glaucome (2 % et 5 % dans les groupes recevant Monoprost et Xalatan, respectivement) et moins de 1 % présentaient un GAO. Dans l'étude connexe, 12 % et 19 % des patients dans les groupes traités par Monoprost et Xalatan, respectivement, présentaient une anomalie du champ visuel associée à une atteinte glaucomateuse de l'œil étudié. L'étude connexe ne fournit pas de résumés des antécédents médicaux et chirurgicaux. Lors de l'étude pivot, la prévalence de la sensation de sécheresse oculaire, de l'irritation, des brûlures, des picotements, des démangeaisons, du larmoiement, de la sensation de corps étranger dans l'œil et de la photophobie était semblable entre les groupes de traitement, avec seulement 7 % des patients ou moins souffrant de chacun de ces symptômes dans chaque groupe. La PIO moyenne au départ était de 24,1 mm Hg et de 24,0 mm Hg (après l'arrêt du traitement par le latanoprost pendant quatre semaines) dans les groupes de l'étude pivot recevant Monoprost et Xalatan, respectivement, tandis que la PIO diurne moyenne au départ était de 18,8 mm Hg et de 19,2 mm Hg dans les groupes de l'étude connexe recevant Monoprost et Xalatan, respectivement (après l'arrêt du traitement par le latanoprost pendant 72 heures au moins). La durée de l'hypertension oculaire ou du GAO et les antécédents thérapeutiques des patients n'ont pas été rapportés.

Le seul traitement oculaire dont l'usage était autorisé en concomitance dans les deux études était des lames artificielles sans agent de conservation. Dans l'étude pivot, il était possible d'administrer des traitements par voie générale si le schéma posologique n'avait pas été modifié pendant une période minimale d'un mois avant la sélection. Dans l'étude connexe, l'administration de corticostéroïdes par voie intranasale et en inhalation était

autorisée, de même que l'utilisation de bêtabloquants ou d'antagonistes des canaux calciques par voie générale, à condition que le schéma posologique n'ait pas été modifié pendant une période de plus de trois mois avant la sélection.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation de la PIO entre le départ et le jour 84 dans l'étude pivot et entre le départ et les jours 15, 42 et 84 dans l'étude connexe. La PIO était mesurée à 9 heures dans l'étude pivot, et à 8, 10 et 16 heures dans l'étude connexe. La marge de non-infériorité était de 1,5 mm Hg dans l'étude pivot. Dans le cas de l'étude connexe, la marge d'erreur de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % pour la différence de variation de la PIO devait être comprise entre -1,5 mm Hg et 1,5 mm Hg pour toutes les mesures, et entre -1,0 mm Hg et 1,0 mm Hg pour au moins cinq des neuf mesures de la PIO effectuées après le début de l'étude.

Les paramètres relatifs à la tolérabilité et à l'innocuité du traitement ont été évalués dans la population retenue aux fins de l'analyse d'innocuité. L'hyperémie conjonctivale correspond à une rougeur de la conjonctive, qui est une muqueuse qui tapisse la surface antérieure du globe oculaire ainsi que la surface interne des paupières. Cette rougeur est provoquée par une vasodilatation des vaisseaux conjonctivaux. Dans les deux études, les chercheurs ont évalué la gravité de l'hyperémie conjonctivale sur l'échelle photographique dérivée du questionnaire de McMonnies, et les patients ont rapporté l'intensité des symptômes de gêne oculaire ressentis lors de l'instillation du médicament à l'étude (c.-à-d., prurit, brulures/picotements, vision floue, sensation d'avoir les yeux collés, sensation de sécheresse oculaire ou de corps étranger dans l'œil) sur une échelle ordinaire de quatre points allant de 0 à 3, où 0 indique l'absence du symptôme et 3 la présence très inconfortable du symptôme. Dans l'étude pivot, les patients ont également noté l'intensité des symptômes oculaires (p, ex., sensation de sécheresse oculaire; sensation de corps étranger dans l'œil; irritation, brulures, picotements; démangeaisons; photophobie; larmoiement) apparaissant au moins une heure avant ou après les instillations du médicament à l'étude. Les anomalies observées à l'examen de la lampe à fente dans diverses parties de la chambre antérieure de l'œil, ainsi que leur gravité, ont également été rapportées, de même que l'acuité visuelle.

Comme ces études sont à simple insu, il y a un risque de biais dans les résultats rapportés par les patients, dont les symptômes oculaires et les événements indésirables. Les mesures de l'observance thérapeutique reposent sur la mémoire des patients et la comptabilisation du médicament est beaucoup plus facile avec Monoprost, offert en contenants à usage unique, qu'avec Xalatan qui se présente en flacons multidoses qui n'étaient pas pesés.

Deux autres études pertinentes ont été exclues de la revue systématique à cause de leur méthodologie, et un résumé de ces études est présenté dans les annexes. Une étude⁹ de phase IV en mode ouvert a comparé l'efficacité et la tolérabilité des traitements par Monoprost et Xalatan, et une métaanalyse de comparaisons de traitements indirectes¹⁰ a évalué l'efficacité de Monoprost comparativement à d'autres analogues des prostaglandines, ainsi que l'occurrence de l'hyperémie conjonctivale. Les deux études ont évalué les critères de jugement durant les trois mois suivant le début du traitement, soit pendant la même durée que la période de suivi des ECR de phase III.

Efficacité

Les résultats des études pivot et connexe de phase III montrent une efficacité comparable des traitements par Monoprost et Xalatan en ce qui a trait à la réduction de la PIO

(tableau 1). L'étude pivot a permis d'établir la non-infériorité de Monoprost par rapport à Xalatan sur le plan de l'efficacité. L'analyse principale de l'étude connexe, qui a évalué l'équivalence des traitements par Monoprost et Xalatan pour ce qui est de la variation moyenne de la PIO, a déterminé que ce changement satisfait au critère de variation de 1,5 mm Hg, mais pas à celui de 1,0 mm Hg, établi pour la plupart des mesures. L'analyse de la variation de la PIO dans l'œil contralatéral, qui était plus élevée au départ, répond aux deux critères d'équivalence, atteignant la marge de 1,0 mm Hg pour cinq des neuf mesures effectuées. Les différences moyennes entre les groupes de traitement sont inférieures à 1,0 mm Hg et ne sont pas considérées comme importantes sur le plan médical par l'expert clinique consulté aux fins de la présente revue.

Les patients admis aux études pivot et de phase IV avaient reçu le latanoprost en monothérapie pendant un minimum de neuf mois avant le début de l'étude pivot et de six mois avant celui de l'étude de phase IV. On sait donc qu'ils répondaient à l'ingrédient actif contenu dans le médicament utilisé au cours des deux études. La majorité des patients des études de phase III souffraient d'hypertension oculaire plus que de glaucome, même si de l'avis de l'expert clinique consulté aux fins de la présente revue, le type de pathologie à lui seul ne modifierait pas la réponse aux médicaments sur le plan de l'efficacité, de la tolérabilité et de l'innocuité.

Les résultats de la métaanalyse des comparaisons indirectes de traitements indiquent qu'après trois mois d'administration du médicament à l'étude, la PIO était semblable entre Monoprost et le bimatoprost à 0,03 %, ainsi qu'entre Monoprost et le bimatoprost à 0,01 %; avec des différences moyennes inférieures à 0,5 mm Hg et des intervalles de confiance à 95 % chevauchant zéro. Compte tenu de la similitude de l'efficacité des traitements par Monoprost et Xalatan dans les ECR de phase III, ces résultats sont conformes à ceux obtenus dans le cadre d'études précédentes montrant une efficacité similaire des analogues de prostaglandines pour ce qui est de la réduction de la PIO, mais une efficacité supérieure du traitement par le bimatoprost à 0,03 % dans certains cas¹¹. Il importe toutefois de préciser que la métaanalyse comporte certaines limites.

Tolérabilité et innocuité

Les résultats relatifs à la tolérabilité et à l'innocuité ont été évalués dans la population retenue aux fins de l'analyse d'innocuité dans les études de phases III et IV; toutefois, les résultats rapportés comme étant statistiquement significatifs doivent être interprétés avec prudence compte tenu de l'absence d'ajustement en raison de comparaisons multiples.

Dans tous les groupes de traitement, la plupart des patients affichaient le score de gravité de l'hyperémie conjonctivale le plus bas (1 ou « hyperémie absente »), et aucun patient n'a atteint les scores de gravité les plus élevés (5 et 6). La différence dans la répartition des scores entre les groupes était la plus prononcée aux jours 42 et 84 (valeurs p de 0,003 et de 0,019, respectivement); les différences absolues dans chaque groupe variant de 1 % à 7 %, en faveur du traitement par Monoprost. L'étude connexe ne fait état d'aucune différence entre les groupes de traitement pour ce qui est des scores moyens. Selon l'expert clinique consulté pour les besoins de la présente revue, les seuils de gravité de l'hyperémie conjonctivale considérés comme intolérables diffèrent sensiblement selon les patients. Par conséquent, l'importance clinique des résultats liés à l'hyperémie conjonctivale évaluée par les chercheurs dans les études de phase III est incertaine.

L'étude de phase IV fait état d'une réduction plus marquée de la gravité de l'hyperémie conjonctivale évaluée à l'aide de l'échelle d'Efron dans le groupe traité par Monoprost, bien qu'aucun patient n'ait atteint le score de gravité le plus élevé et que l'importance clinique de la réduction moyenne de 0,5 point des scores de gravité dans le groupe recevant Monoprost n'ait pas été clairement établie. Dans cette étude de phase IV, contrairement aux études de phase III, les chercheurs avaient connaissance de l'assignation des traitements, ce qui peut introduire un biais dans l'évaluation de l'hyperémie.

À chaque visite effectuée après le début de l'étude pivot, moins de 4 % des patients dans chaque groupe de traitement ont évalué leurs symptômes oculaires lors de l'instillation comme « inconfortables » ou « très inconfortables ». Même si la proportion des patients ayant signalé l'apparition de brûlures ou de picotements « inconfortables » et « très inconfortables » ($p \leq 0,006$ pour les distributions des scores à chaque visite) était inférieure dans le groupe traité par Monoprost, les différences entre ces catégories étaient faibles. L'on a observé des résultats semblables pour les symptômes composés de l'irritation, des brûlures et des picotements ressentis entre les instillations. À chaque visite effectuée après le début de l'étude connexe, moins de 2 % des patients dans chaque groupe de traitement ont signalé l'apparition de symptômes « inconfortables » ou « très inconfortables » à l'instillation, quel que soit le symptôme oculaire évalué.

Dans l'étude de phase IV, l'on a observé de plus fortes réductions (réductions absolues de 6 % à 23 %) de la fréquence des symptômes oculaires, comme la sécheresse, l'irritation, les picotements, les brûlures ou la sensation de corps étranger, chez les patients recevant Monoprost. Les patients traités par Xalatan étaient quant à eux plus nombreux à avoir changé de médicament au cours des cinq années précédentes (43 % contre 32 %), et ils étaient plus susceptibles de signaler des symptômes oculaires.

Dans l'étude pivot aux jours de visite 42 et 84, l'observance thérapeutique se fondant sur la mémoire des patients était numériquement plus faible dans le groupe recevant Monoprost (78 % et 82 %) que dans celui traité par Xalatan (93 % et 91 %), bien que l'observance moyenne reposant sur la quantité de médicament instillé soit semblable entre les groupes (de 98,4 % à 99,7 %). Les six patients ont rapporté une observance du traitement par

Monoprost inférieure à 70 % (estimée d'après la quantité de médicament instillé), et une observance de 50 % à 65 % entre les visites.

Aucune différence notable n'a été signalée entre les groupes de traitement dans les études de phase III pour ce qui est des signes et des anomalies oculaires ou de l'acuité visuelle.

Les comparaisons indirectes montrent que moins de patients ont manifesté une hyperémie ou une rougeur oculaire avec Monoprost qu'avec le travoprost avec le système de conservation sofZia, et qu'avec le bimatoprost à 0,03 % et à 0,01 %; les rapports de cote allant de 0,18 à 0,37, et les intervalles de confiance excluant la valeur 1. Le regroupement des estimations de l'hyperémie est sans doute inapproprié, car le paramètre n'est pas bien défini.

Effets néfastes

Les études de phase III comme l'étude de phase IV n'ont pas fait état de préoccupation relative à l'innocuité du traitement par Monoprost, et les abandons pour cause d'événements indésirables (EI) étaient très limités. Les EI ont été plus fréquemment signalés dans les études de phase III (de 9 % à 23 % des patients) que dans l'étude de phase IV (de 2 % à 4 % des patients). La douleur au point d'instillation, l'hyperémie conjonctivale et la kératite ponctuée faisaient partie des types d'EI les plus courants. Certains EI sont survenus à une fréquence accrue dans les groupes traités par Xalatan, même si le nombre d'événements signalés pour tous les types d'EI était très faible. Selon l'expert clinique consulté aux fins de la présente revue, les EI rapportés sont typiques dans cette population de patients et pour cette classe de médicaments. Comme les patients avaient connaissance du traitement qui leur avait été assigné, on ne peut pas éliminer le risque de biais dans le signalement des EI.

Place du médicament dans le traitement¹

Jusqu'en 2018, le traitement de référence du glaucome visait à réduire la PIO, objectif que l'on atteint plus souvent avec la pharmacothérapie. Plusieurs classes de médicaments peuvent être utilisées pour abaisser la PIO, dont la plus commune est celle des analogues des prostaglandines. La plupart des analogues des prostaglandines commercialisés au Canada contiennent du chlorhydrate de benzalkonium comme agent de conservation, à l'exception de Travatan Z, du travoprost à 0,004 % conservé à l'aide du système sofZia, d'Izba et du travoprost à 0,003 % dont l'agent de conservation est le polyquaternium-1.

Les pathologies de la surface oculaire (PSO) regroupent diverses affections touchant la surface de l'œil, comme la cornée et la conjonctive. Les PSO sont fréquentes, touchant 15 % des patients âgés de plus de 65 ans¹². Cependant, chez les patients prenant des médicaments antiglaucomeux, la prévalence des PSO peut atteindre 60 % selon les estimations rapportées¹³. Les PSO affectent la qualité de vie liée à la vision et peuvent avoir des effets négatifs sur l'observance des traitements médicamenteux du glaucome. Les changements inflammatoires se produisant dans les PSO peuvent avoir des répercussions négatives sur les résultats d'interventions chirurgicales ultérieures. L'on ne dispose pas de critères bien établis pour le diagnostic des PSO, et la corrélation entre les essais cliniques et les symptômes de ces pathologies est faible¹³.

¹ Les renseignements présentés dans cette section sont issus de résumés de données fournis par l'expert clinique consulté par les examinateurs du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS aux fins de la présente revue.

Les causes des PSO sont multifactorielles et incluent la sécheresse oculaire, la blépharite et la rosacée. Ces pathologies peuvent également être déclenchées ou aggravées par l'utilisation de collyres en solution. Les effets toxiques ou allergiques de ces collyres peuvent être causés par leurs composants, quels qu'ils soient, y compris la substance active, les excipients ou les agents de conservation. Le chlorhydrate de benzalkonium étant connu comme étant cytotoxique, son utilisation à long terme peut provoquer des changements de la surface de l'œil et aggraver les symptômes de PSO. Le fait de disposer d'un analogue de prostaglandine ne contenant pas de chlorhydrate de benzalkonium, tel que Monoprost, permet donc de combler ce besoin.

Les profils d'innocuité de Travatan Z et d'Izba (qui contiennent des agents de conservation autres que le chlorhydrate de benzalkonium) sont toutefois semblables à celui du travoprost, qui contient du chlorhydrate de benzalkonium, pour ce qui est des symptômes de PSO rapportés en tant qu'EI^{14,15}. Ce résultat semble indiquer que le chlorhydrate de benzalkonium ne joue qu'un rôle limité dans ces pathologies. Les analogues de prostaglandine sans chlorhydrate de benzalkonium qui sont actuellement commercialisés ne semblent pas pouvoir combler le besoin insatisfait d'atténuer les symptômes des PSO.

Avec un prix plus élevé, le traitement par Monoprost devra démontrer une efficacité supérieure à celle d'autres analogues de prostaglandine pour ce qui est de l'atténuation des symptômes de PSO afin d'être prescrit en première intention pour la réduction de la PIO en l'absence de contreindication à ces analogues. Comme les données probantes n'appuient pas cette notion, on pourra envisager l'emploi de Monoprost en deuxième intention, en cas d'intolérance à un analogue des prostaglandines causée par une PSO grave.

Conclusion

Les résultats des deux études de phase III retenues aux fins de la présente revue montrent que Monoprost est aussi efficace que Xalatan (c.-à-d., le latanoprost avec chlorhydrate de benzalkonium) pour ce qui est de la réduction de la PIO durant une période de trois mois. Une étude de phase IV en mode ouvert fait état de résultats semblables. Une métaanalyse de comparaison indirecte de traitements indique que l'efficacité de Monoprost en ce qui a trait à la réduction de la PIO est semblable à celle du bimatoprost (en préparation à 0,03 % et à 0,01 %), bien que l'analyse comporte des limites. On ne dispose pas de comparaisons directes ou indirectes des résultats se rapportant à la PIO entre les traitements par Monoprost et les autres comparateurs offerts au Canada.

L'évaluation de l'hyperémie conjonctivale et des symptômes de gêne oculaire dans les études de phase III et dans l'étude de phase IV donnent à penser que Monoprost présente un profil de tolérabilité favorable par rapport à Xalatan. Cependant, les résultats rapportés comportent des limites et il existe de légères différences entre les groupes de traitement, ce qui soulève des doutes quant aux effets bénéfiques du traitement par Monoprost et à son importance sur le plan clinique. Les comparaisons indirectes de traitements indiquent également que la fréquence de l'hyperémie conjonctivale est inférieure avec Monoprost qu'avec le travoprost doté du système de conservation sofZia et qu'avec le bimatoprost qui contient du chlorure de benzalkonium, mais ces résultats présentent aussi des limites. Tandis qu'un certain nombre d'EI sont survenus plus fréquemment dans le groupe traité par Xalatan que dans celui ayant reçu Monoprost, les proportions de patients ayant éprouvé chaque EI sont faibles (5 % ou moins). L'acuité visuelle et la fréquence des anomalies de la chambre antérieure de l'œil n'étaient pas différentes entre les groupes de traitement par

Monoprost et Xalatan. L'on n'observe pas non plus de différences notables dans l'observance thérapeutique entre les deux groupes de patients.

Tableau 1 : Résumé des résultats

	Étude LT2345-PIII-12/08		Étude LT2345-001	
Pression intraoculaire	Monoprost n = 189 Analyse par ITTm	Xalatan n = 164 Analyse par ITTm	Monoprost n = 161 Analyse par protocole	Xalatan n = 164 Analyse par protocole
PIO dans l'œil étudié en mm Hg ^a , moyenne (ÉT)				
Valeur de départ	24,1 (1,8)	24,0 (1,7)	18,8 (2,9)	19,2 (3,1)
Jour 84	15,4 (2,3)	15,0 (2,0)	16,3 (2,6)	15,7 (2,5)
Variation entre le départ et le jour 84, moyenne (IC à 95 %)	-8,6 (-9,0 à -8,3)	-9,0 (-9,4 à -8,7)	-2,6 (-3,0 à -2,2)	-3,4 (-3,8 à -3,1)
Différence de variation, Monoprost c. Xalatan, moyenne (IC à 95 %)	0,42 (0,00 à 0,84) ^b Atteinte de la marge de non-infériorité de 1,5 mm Hg		0,68 (0,28 à 1,09) ^{c,d}	
Tolérabilité et effets néfastes	Monoprost n = 213 Ensemble d'analyse de l'innocuité	Xalatan n = 189 Ensemble d'analyse de l'innocuité	Monoprost n = 164^e Ensemble d'analyse de l'innocuité	Xalatan n = 167^e Ensemble d'analyse de l'innocuité
Évaluation de l'hyperémie conjonctivale (échelle photographique de McMonnies) par le chercheur dans l'œil étudié, jour 84, valeur p^f				
% de patients ^e , score = 2 / 3 à 4 / 5 à 6	17 / 5 / 0	22 / 8 / 0	NR	NR
	$p = 0,019$			
Variation du score moyen p/r au départ, différence entre les MMC, Monoprost c. Xalatan ^g	NR		-0,061, $p = 0,49$	
% de patients présentant des symptômes oculaires inconfortables ou très inconfortables à l'instillation, jour 84, valeur p^f				
Prurit	0	2,2, $p = 0,10$	1,9	0
Brulures/picotements	0,5	3,2, $p < 0,001$	0,6	0,6
Vision floue	0,5	2,7, $p = 0,24$	1,2	0
Sensation d'avoir les yeux collés	0	0, $p = 0,77$	0	0
Sensation de sécheresse oculaire	0	0, $p = 0,96$	1,2	0
Sensation de corps étranger	0,5	0, $p = 0,46$	1,9	0
Sujets ayant ≥ 1 EIG oculaire, n	0	0	0	0
Sujets ayant ≥ 1 EIG général, n (%)	5 (2)	1 (0,5)	1 (0,6)	4 (2)
AEI oculaire, n (%)	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,6)
AEI général, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	0	2 (1)
Effets néfastes notables, n (%)				
Blépharite	1 (0,5)	0	2 (1)	5 (3)
Hyperémie conjonctivale	1 (0,5)	3 (2)	3 (2)	4 (2)
Intolérance médicamenteuse	1 (0,5)	4 (2)	NR	NR
Sécheresse oculaire	1 (0,5)	2 (1)	1 (0,6)	1 (0,6)
Sensation de corps étranger dans l'œil	1 (0,5)	2 (1)	1 (0,6)	0
Prurit au point d'instillation	NR	NR	2 (1)	1 (0,6)
Photophobie	1 (0,5)	2 (1)	0	1 (0,6)
Kératite ponctuelle	1 (0,5)	2 (1)	1 (0,6)	5 (3)

	Étude LT2345-PIII-12/08		Étude LT2345-001	
Vision floue	1 (0,5)	3 (2)	1 (0,6)	0
Irritation oculaire	1 (0,5)	1 (0,5)	0	1 (0,6)
Prurit oculaire	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,6)
Augmentation de la sécrétion lacrymale	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0

AEI = abandon du traitement pour cause d'évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; ITTm = intention de traiter modifiée; MMC = moyenne des moindres carrés; PIO = pression intraoculaire; NR = non rapporté.

Remarque : lorsque l'on a procédé à l'évaluation des deux yeux, l'œil étudié était celui ayant une PIO initiale plus élevée dans le cas de l'étude LT2345-PIII-12/08 et celui ayant une PIO initiale plus basse dans le cas de l'étude LT2345-001. Si la PIO initiale était identique dans les deux yeux, l'œil droit était l'œil étudié.

^a La PIO a été mesurée à 9 h 00 dans l'étude LT2345-PIII-12/08. Les valeurs de PIO présentées ici pour l'étude LT2345-001 correspondent à la moyenne des mesures effectuées à 8 h 00, 10 h 00 et 16 h 00.

^b Le modèle à effets mixtes sur mesures répétées est ajusté en fonction des paramètres suivants : PIO initiale, pays, visite, interactions traitement par visite et valeur de PIO initiale par visite.

^c Analyse de la covariance des variations obtenues depuis le départ après ajustement pour le total des sites et les valeurs de PIO initiales.

^d Critère d'équivalence n° 1 : toutes les mesures de la variation de la PIO depuis le départ (effectuées à 8 h 00, 10 h 00 et 16 h 00, aux jours 15, 42 et 84) ont atteint la marge d'équivalence de 1,5 mm Hg (critère rempli). Critère d'équivalence n° 2 : au moins cinq des neuf mesures effectuées ont atteint la marge d'équivalence de 1,0 mm Hg (critère non rempli).

^e Patients pour lesquels on disposait de données.

^f Le test de Cochran-Mantel-Haenszel est stratifié par pays. L'analyse porte sur le nombre de patients appartenant à chacune des catégories de gravité.

^g Analyse de la covariance des variations obtenues depuis le départ après ajustement pour le total des sites et les valeurs de PIO initiales.

Source : rapports d'études cliniques^{6,8}.