

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
22 octobre 2014****IZBA 30 microgrammes/mL, collyre en solution****B/1 flacon de 2,5 mL (CIP : 34009 279 196 8 8)**

Laboratoire ALCON FRANCE

DCI	travoprost
Code ATC (2013)	S01EE04 (Analogues de prostaglandines)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	20 février 2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classification ATC	2014 S S01 S01E S01EE S01EE04	Organes sensoriels Médicaments ophtalmologiques Antiglaucomeux et myotiques Analogues de prostaglandines Travoprost
--------------------	--	---

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités de la spécialité IZBA 30 µg/mL, collyre en solution. Il existe un autre collyre à base de travoprost dosé à 40 µg/mL : TRAVATAN 40 µg/mL, collyre en solution inscrit sur ces listes.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert (voir section 5.1). »

03.2 Posologie/autres partie du RCP si besoin

« Utilisation chez les adultes et les sujets âgés

La posologie est d'une goutte de travoprost dans le cul de sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s), une fois par jour. L'effet optimal est obtenu si la dose est administrée le soir. »

04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Une étude d'équivalence randomisée en double aveugle a comparé le travoprost 30 µg/mL (IZBA) au travoprost 40 µg/mL (TRAVATAN) chez 864 patients adultes dont 69 % étaient atteints du glaucome à angle ouvert et 31 % d'hypertonie intraoculaire. Le traitement était administré en une goutte dans l'œil atteint une fois par jour le soir.

Le critère principal de jugement était la mesure de la PIO moyenne à chaque visite de contrôle (semaine 2, semaine 6 et 3 mois) et chaque heure de mesure (8 h, 10 h et 16 h). L'analyse principale a porté sur la population en intention de traiter (ITT). L'analyse sur la population per protocole (PP) était une analyse secondaire.

Dans la population en ITT, pour chaque date de visite et heure de mesure, les intervalles de confiance à 95 % des différences de PIO entre les deux groupes ont varié entre -0,7 et +0,4 mmHg sans jamais dépasser les bornes de l'intervalle d'équivalence $\pm 1,5$ mmHg prédéfini. La réduction moyenne de la PIO par rapport à la valeur initiale a été au minimum de 7,1 mmHg et au maximum de 8,4 mmHg.

L'équivalence a été également démontrée dans la population PP, les intervalles de confiance à 95 % des différences de PIO entre les deux groupes ayant varié entre -0,8 et +0,4 mmHg.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le profil de sécurité d'IZBA a été similaire à celui de TRAVATAN. L'événement indésirable le plus fréquent dû au traitement a été une hyperémie oculaire ou conjonctivale, rapportée chez approximativement 12,7 % de patients dans le groupe IZBA et 15,2 % dans le groupe TRAVATAN. Les autres effets indésirables fréquents ont été une sécheresse oculaire, un prurit oculaire et une gêne oculaire.

04.3 Stratégie thérapeutique

Le glaucome est une neuropathie localisée au niveau de la papille optique, lieu de rassemblement des fibres visuelles rétiniennes. Sa définition est anatomo-clinique : il se caractérise par l'association d'une atrophie du nerf optique (l'excavation du nerf optique étant le premier signe visible) et d'une altération du champ visuel, une pression intraoculaire (PIO) élevée ou normale. Bien que l'élévation de la pression intra-oculaire soit un facteur de risque majeur, une personne ayant une hypertonie oculaire ne peut être considérée comme ayant un glaucome si les 2 autres signes pathognomoniques ne sont pas associés.

La pression intra-oculaire physiologique est définie par une valeur de 15 ± 6 mmHg fondée sur une étude statistique de la répartition des chiffres de pression intra-oculaire dans une population présumée saine. L'hypertonie intra-oculaire est définie par une pression > 21 mmHg. Cette valeur seuil est par définition arbitraire.

Le traitement du glaucome à pression élevée et de l'hypertonie oculaire est, dans la plupart des cas, médical, prescrit « à vie » et ne doit pas être interrompu inopinément. Le choix se fait essentiellement en fonction des contre-indications et des effets indésirables de chacune des classes thérapeutiques.

De nombreux médicaments sont disponibles, sous forme locale ou générale, agissant selon des mécanismes différents :

- diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse :
 - bêtabloquants,
 - agonistes alpha-2 adrénergiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénergiques,

- myotiques et parasympathomimétiques,
- analogues de prostaglandines.

Les collyres bêtabloquants et les analogues de prostaglandines sont prescrits en première intention.

Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants, sans dépasser en règle une trithérapie. Dans le cadre d'une bithérapie, un analogue de prostaglandine et un bêtabloquant peuvent être associés si l'un ou l'autre s'est révélé insuffisamment efficace ou inefficace en monothérapie de première intention.

Les autres classes de collyres hypotonisants sont prescrites :

- soit en première intention, en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêtabloquants et aux analogues de prostaglandines ;
- soit en deuxième intention, en monothérapie ou en association aux bêtabloquants ou aux analogues de prostaglandines lorsque ceux-ci n'ont pas une efficacité suffisante,

Dans certains cas non jugulables par le traitement topique, ce dernier, peut être associé à l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, par voie générale. En effet, les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) en limitent son utilisation.

Les conservateurs présents dans les collyres multidoses peuvent induire, du fait d'une administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire¹. Actuellement, peu de collyres antiglaucomateux sans conservateur sont disponibles. Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society* (2014)², l'EMA conclue à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme.

Dans les cas les plus graves, la chirurgie peut s'imposer dès le diagnostic mais le traitement chirurgical s'adresse généralement aux patients en échec du traitement médical. La chirurgie est préférée lorsque le glaucome est évolué ou lorsque le sujet est jeune. La trabéculoplastie au laser peut être utilisée après échec du traitement médicamenteux et avant d'envisager la chirurgie.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'hypertonie intraoculaire peut évoluer vers un glaucome à angle ouvert qui est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'augmentation de la PIO et préventif des complications de la maladie.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de première intention.

▀ Intérêt de santé publique :

La spécialité IZBA n'est pas susceptible de présenter un impact sur la santé publique, compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de l'absence d'impact populationnel supplémentaire sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins..) par rapport à la prise en charge actuelle du glaucome à angle ouvert et de l'hypertonie intraoculaire.

¹ EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. 8 déc 2009

² European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IZBA 30 microgrammes/mL, collyre en solution, est important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

IZBA 30 µg/mL, collyre en solution, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à TRAVATAN 40 µg/mL, collyre en solution.

05.3 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 l'indication « Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert » et à la posologie de l'AMM.

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

► Conditionnement

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