



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 septembre 2008

XALACOM, collyre en solution
Boîte de 1 flacon de 2,5 ml (CIP : 357 602-5)

PFIZER

Latanoprost, timolol

Code ATC : S01ED51

Liste I

Date de l'A.M.M. : 11 septembre 2001

Modification : 4 février 2008 (modification du libellé de l'indication et des rubriques « Posologie et mode d'administration », « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables »).

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication ;

« Réduction de la pression intra-oculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants **ou aux analogues de prostaglandines administrés localement.** »

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Latanoprost, timolol

1.2. Indication

« Réduction de la pression intra-oculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants **ou aux analogues de prostaglandines administrés localement.** »

1.3. Posologie

Posologie recommandée chez l'adulte (y compris le sujet âgé) :

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s) une fois par jour.

En cas d'oubli, le traitement doit être poursuivi normalement par l'instillation suivante. La dose ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s).

Administration :

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre et peuvent être remises 15 minutes après.

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs produits ophtalmiques à usage local, les instillations des différents produits doivent être espacées d'au moins cinq minutes.

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

Chez les enfants et les adolescents, l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

S : Organes sensoriels
S01 : Médicaments ophtalmiques
S01E : Agents antiglaucomateux et myotiques
S01ED : Agents bêta-bloquants
S01ED51 : Timolol en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

Autres associations fixes contenant un bêta-bloquant et une prostaglandine :

Travoprost + timolol : DUOTRAV 40 µg/ml et 5 mg/ml
Bimatoprost + timolol : GANFORT 300 µg/ml et 5 mg/ml

2.2.2. Médicaments non strictement comparables
Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres collyres antiglaucomateux utilisés en monothérapie ou en association (associations fixes ou non) : bêta-bloquants, parasympathomimétiques (pilocarpine), sympathomimétiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, prostaglandines.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Parmi les études fournies, une nouvelle étude correspond à l'extension d'indication chez les patients en échec à un analogue de prostaglandine :

Etude Olander (2004)¹ :

Etude randomisée, en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance de XALACOM à celles du latanoprost (XALATAN) chez des patients dont la PIO (≥ 21 mm Hg) était insuffisamment contrôlée par le latanoprost seul.

Les patients inclus étaient atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire.

Après au moins 28 j de latanoprost 1 fois par jour, la PIO des patients sélectionnés devait être ≥ 21 mmHg.

Si, après une période supplémentaire de 28 jours en ouvert avec le latanoprost seul, la PIO mesurée était encore ≥ 21 mmHg, les patients étaient alors randomisés dans un des 2 groupes de traitement.

Traitements :

- association fixe latanoprost/timolol (XALACOM) une fois par jour (n=175)
- latanoprost (XALATAN) une fois par jour (n=173)

Les deux traitements étaient administrés le matin, pendant 3 semaines.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une réduction de la PIO d'au moins 2 mmHg entre l'état basal et le 21^{ème} jour.

Résultats (population ITT) :

Dans cette population de patients en échec au latanoprost, le pourcentage de patients dont la PIO a diminué d'au moins 2 mmHg, a été significativement plus élevé chez les patients traités par l'association latanoprost/timolol que chez ceux traités par le latanoprost (79,4% versus 51,4%, $p < 0,001$).

La réduction moyenne de la PIO moyenne entre J21 et J0 a été de $3,8 \pm 2,6$ mmHg avec l'association fixe latanoprost/timolol et de $1,9 \pm 2,7$ mmHg avec le latanoprost.

1. ¹ Olander K, Zimmerman T.J, Downes N et al. Switching from latanoprost to fixed-combination latanoprost-timolol: a 21-day, randomized, double-masked, active-control study in patients with glaucoma and ocular hypertension. Clin Ther. 2004 Oct;26(10):1619-29.
2.

3.2. Tolérance

Résultats de l'étude Olander (2004) :

La proportion de patients ayant eu au moins 1 événement indésirable a été de 10,9% avec l'association latanoprost/timolol et de 12,1% avec le latanoprost seul. L'irritation oculaire a été l'événement indésirable le plus fréquent dans le groupe latanoprost/timolol : 4/175 patients (2,3%) vs 1/173 patients (0,6% avec le latanoprost). Les autres événements indésirables oculaires ont été : douleur oculaire (1,1% avec l'association et 1,7% avec le latanoprost), vision anormale (1,1% et 0,6%), rougeur (0,6% et 1,2%). Deux patients du groupe latanoprost qui ont eu une augmentation de la PIO ont été exclus de l'étude.

3.3. Conclusion

L'étude Olander (2004) a montré l'efficacité de l'association fixe latanoprost + timolol chez des patients ayant une PIO ≥ 21 mmHg malgré un traitement par latanoprost (pendant 28 j), en comparaison au latanoprost seul, en termes de pourcentage de patients ayant eu une réduction d'au moins 2 mmHg après 3 semaines de traitement. Les événements indésirables ont été principalement oculaires, notamment une irritation oculaire chez 2,3% des patients traités par l'association fixe latanoprost/timolol (0,6% avec latanoprost seul).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le glaucome est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques. Ce médicament est un médicament de seconde intention après échec d'un collyre bêta-bloquant ou d'un analogue des prostaglandines.

Le service médical rendu par XALACOM, collyre en solution, est important dans l'extension d'indication.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité XALACOM, association fixe de latanoprost et de timolol n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique du glaucome chronique à angle ouvert

Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire qui lui est généralement associée. Hormis les cas les plus graves où la chirurgie s'impose dès le diagnostic fait, la thérapeutique est d'abord médicale.

Dans la majorité des cas, le traitement chirurgical tire ses indications de l'échec du traitement médical. Cependant, 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.

Le traitement médical est généralement 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 :
 - bêta-bloquants,
 - agonistes alfa-2 adrénergiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénaliniques,
 - myotiques et parasymphomimétiques,
 - prostaglandines.

Les collyres bêta-bloquants et les analogues de prostaglandines sont prescrits en première intention.

Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants, sans dépasser en règle une tri-thérapie.

Dans le cadre d'une bithérapie, un analogue de prostaglandine et un bêta-bloquant peuvent être associés si l'un ou l'autre s'est révélé inefficace en monothérapie de première intention.

Les autres collyres hypotonisants sont prescrits :

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

Dans certains cas non jugulables par un 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.

4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

XALACOM est un traitement de seconde intention en cas d'échec d'un collyre bêta-bloquant ou d'un analogue de prostaglandine.

4.4. **Population cible**

On estime à 650.000 le nombre de patients traités pour un glaucome soit 2% des français âgés de plus de 40 ans et environ 400 000 le nombre de patients atteints de glaucome méconnu de fait de l'absence de signe fonctionnel évocateur avant un stade très tardif. (source GTNDO – avril 2003).

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer le nombre de patients relevant des indications de XALACOM telles que définies dans l'AMM. Selon les données de prescription (IMS), environ 22% des patients atteints de glaucome seraient traités par une monothérapie de seconde intention et 30% à 40% par une association comportant un bêta-bloquant.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

4.5.1. Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%