

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 octobre 2016

Date d'examen par la Commission : 21 septembre 2016

travoprost

TRAVATAN 40 microgrammes/ml, collyre en solution

1 flacon de 2,5 ml (CIP : 34009 358 476 3 8)

Laboratoire ALCON S.A.S

Code ATC	S01EE04 (antiglaucomeux et myotiques)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome pédiatrique. »

SMR	Important.
ASMR	Compte tenu des données disponibles limitées à la démonstration de non infériorité du travoprost par rapport au timolol après 12 semaines de traitement sur la réduction de la pression intraoculaire chez l'enfant, la Commission considère que TRAVATAN (travoprost) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique qui comprend la chirurgie et les collyres anti glaucomateux (latanoprost, timolol, dorzolamide et brinzolamide).
ISP	TRAVATAN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans la majorité des glaucomes congénitaux et en raison de l'urgence de la prise en charge, le traitement de première intention est chirurgical. Le travoprost, au même titre que les autres collyres comparateurs cliniquement pertinents, peut être utile, sur une courte durée, dans l'attente de la chirurgie, ou comme traitement additionnel d'une chirurgie dont le résultat est insuffisant.</p> <p>Dans les autres formes moins agressives de glaucomes de l'enfant, le travoprost est un traitement de première intention prescrit au long court au même titre que les autres collyres.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 27 novembre 2001 Extension d'indication en pédiatrie (procédure centralisée) : 20 novembre 2014 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01E Antiglaucomeux et myotiques S01EE Analogues de la prostaglandine S01EE04 Travoprost

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités pour TRAVATAN, collyre à base de travoprost (analogue de la prostaglandine) dans l'extension d'indication "réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome pédiatrique".

Jusqu'à présent TRAVATAN était indiqué uniquement chez les patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert avec un SMR important et une ASMR modérée (niveau III) par rapport à XALATAN en terme de taux de répondeurs, de baisse de PIO additionnelle obtenue chez des patients insuffisamment contrôlés par timolol et de commodité d'emploi (pas d'observation de la chaîne du froid avant ouverture du flacon)¹.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert.

Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome pédiatrique. »

04 POSOLOGIE

« Utilisation chez les adultes et les sujets âgés.

La posologie est d'une goutte de TRAVATAN dans le cul de sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint (s) une fois par jour. L'effet est optimal si le traitement est administré le soir.

¹ Avis de la Commission du 23/01/2002

Insuffisants hépatiques et rénaux

TRAVATAN a été étudié chez les insuffisants hépatiques modérés à sévères et chez les insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine jusqu'à 14 ml/min). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez ces patients.

Sujets pédiatriques

TRAVATAN peut être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans à la même posologie que chez l'adulte. Cependant, les données pour le groupe d'âge 2 mois à 3 ans (9 patients) sont limitées.

La tolérance et l'efficacité de TRAVATAN chez les enfants de moins de 2 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN MEDICAL

Le glaucome de l'enfant, caractérisé par une hypertonie oculaire, est une neuropathie optique regroupant de nombreuses entités, ce qui explique la multitude de mécanismes physiopathologiques et de présentations cliniques. On peut distinguer :

- le glaucome congénital primitif qui correspond à l'existence d'une anomalie de développement embryologique de la chambre antérieure de l'œil avec dysgénésie angulaire (malformation de la zone de résorption de l'humeur aqueuse) d'origine génétique. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive avec atteinte bilatérale dans 70% des cas². Il entraîne une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) provoquant une distension du globe oculaire encore élastique chez l'enfant, une augmentation du volume de l'œil et un agrandissement du diamètre de la cornée. Il évolue, au cours des 3 premières années de vie, vers la cécité. Il s'agit d'une maladie rare qui concernerait en Europe 1/10 000 à 1/20 000 naissances selon les auteurs^{2,3,4,5}.
- les glaucomes congénitaux secondaires à une malformation du segment antérieur : syndrome d'Axenfeld-Rieger, hypoplasie de l'iris, aniridie et anomalie de Peters ;
- les glaucomes congénitaux secondaires et associés à des maladies générales : syndrome de Sturge-Weber⁶ ;
- les glaucomes secondaires à d'autres anomalies oculaires : inflammation, traumatisme, cataracte, iatrogène (glaucome cortisonique) ;
- les glaucomes juvéniles.

Quel qu'en soit le mécanisme, le glaucome est une maladie chronique aboutissant à un handicap visuel en l'absence de traitement et pouvant entraîner à la cécité par destruction des cellules ganglionnaires rétiniennes et des fibres optiques généralement secondaire à une hypertonie oculaire. L'objectif du traitement est d'obtenir une pression intraoculaire qui protège au mieux la papille optique et le champ visuel.

Le traitement de première intention des glaucomes congénitaux est très majoritairement chirurgical, en raison de l'urgence de la prise en charge et de l'efficacité des interventions chirurgicales. Un traitement local par collyre anti-glaucomeux peut néanmoins être utile sur une courte durée dans l'attente de la chirurgie, ou comme traitement additionnel d'une chirurgie dont le résultat est insuffisant ou lorsqu'une cette dernière n'est pas possible^{2,3}.

² European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes 2014.

³ Detry-Morel M. Le glaucome congenital. Bull Soc belge Ophtalmol 2001; 281 : 49-58

⁴ Mandal AK et Chakrabarti D. Update on congenital glaucoma. Indian J Ophthalmol 2011; 59 : 148-57.

⁵ Bresson-Dumont H. La pression intraoculaire de l'enfant. J Français Ophtalmol 2009; 32:176-81.

⁶ HAS. Recommandation en santé publique rapport d'orientation. Dépistage et diagnostic précoce du Glaucome : problématique et perspectives en France. Novembre 2006.

S'agissant des autres formes de glaucomes, l'objectif du traitement est avant tout de traiter la cause de l'hypertonie oculaire et il existe de nombreuses situations où un traitement médical est prescrit en première intention car la gravité du tableau initial ne justifie pas une chirurgie d'emblée. Ainsi, quelle que soit l'étiologie, le traitement local par collyre est un traitement provisoire et additionnel à la chirurgie, mais les traitements peuvent être prolongés dans certaines formes particulières de glaucomes secondaires (glaucome cortisonique).

Seuls des analogues des prostaglandines en collyre, le latanoprost et le travoprost, disposent d'une AMM chez l'enfant dans la réduction de la pression intraoculaire élevée et le glaucome pédiatrique.

Des données sont également disponibles pour certains collyres de la classe des bétabloquants (timolol) et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (dorzolamide et brinzolamide). Ces collyres sont souvent utilisés en association, dans la pratique médicale.

La brimonidine (ALPHAGAN) et l'apraclonidine (IOPIDINE) ne sont pas recommandées chez l'enfant en raison du risque d'événements indésirables rapportés dans plusieurs études^{7,8}.

Il existe donc un besoin médical partiellement couvert chez l'enfant dans cette indication.

⁷ Enyedi LB et Freedman SF. Safety and efficacy of brimonidine in children with glaucoma. J AAPOS. 2001;5 :281-4.

⁸ Al-Shahwan S, Al-Torbak AA, Turkmani S et al. Side-effect profile of brimonidine tartrate in children. Ophthalmology 2005;112 : 2143.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Seul XALATAN (latanoprost) dispose d'une AMM en pédiatrie.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
XALATAN 0,005%, collyre en solution (Latanoprost) <i>Pfizer</i> et génériques	Oui	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire. Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.	20/04/2016	Important	Compte tenu de : - la démonstration de non infériorité du latanoprost par rapport au timolol après 12 semaines de traitement sur la réduction de la pression intraoculaire chez l'enfant ; - l'absence de donnée sur la tolérance à long terme du latanoprost ; XALATAN (latanoprost) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique qui comprend la chirurgie et les collyres anti-glaucomateux (travoprost, timolol, dorzolamide et brinzolamide).	Oui (excepté dans l'indication pédiatrique)

*classe pharmaco-thérapeutique

Certains collyres de la classe des bêtabloquants (timolol) et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (dorzolamide et brinzolamide) disposent de données chez l'enfant bien que les indications des AMM ne mentionnent pas spécifiquement l'usage en pédiatrie.

La partie « posologie et mode d'administration » de certains collyre à base de timolol (OPHTIM, TIMABAK, TIMOCOMOD) précise qu'en raison de données limitées, le timolol peut être seulement recommandé pour une utilisation pendant une période transitoire, lors de glaucomes primaires congénital ou juvénile, en attendant que la décision d'une approche chirurgicale soit prise ou en cas d'échec chirurgical dans l'attente de nouvelles options.

La partie « pharmacodynamie » du RCP du dorzolamide (TRUSOPT et génériques) fait état d'une étude contrôlée versus timolol réalisée chez 184 enfants qui suggère que la baisse moyenne de la PIO observée dans le groupe dorzolamide était comparable à la baisse moyenne de la PIO observée dans le groupe timolol bien qu'une baisse numérique légèrement plus importante ait été observée dans le groupe timolol. Une étude réalisée chez 32 patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans est également mentionnée dans la partie pharmacodynamie du RCP de brinzolamide (AZOPT).

06.2 Autres technologies de santé

Le traitement chirurgical est le traitement de référence du glaucome congénital primitif. Plusieurs techniques chirurgicales sont utilisées selon le type d'anomalie oculaire responsable de l'hypertonie oculaire et selon les habitudes du chirurgien :

- trabéculotomie (ouverture du trabéculum sur 180° permettant de faire communiquer la chambre antérieure et le canal de Schlemm),
- goniotomie (incision du trabéculum en vision directe grâce à une lentille),
- trabéculectomie (résection d'une portion profonde du limbe cornéo-scléral contenant trabéculum et canal de Schlemm),
- ou une sclérectomie profonde avec trabéculectomie externe (certaines procédures pouvant s'associer)

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les collyres anti-glaucomeux (latanoprost, timolol, dorzolamide et brinzolamide).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Tableau 1 : prise en charge de l'extension d'indication pédiatrique de TRAVATAN

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début)/Non/ Evaluation en cours	Périmètre (indications) et conditions particulières
Allemagne	Oui (Décembre 2014)	Indication de l'AMM
Finlande	Oui (Novembre 2014)	Indication de l'AMM
Royaume-Uni	Oui (Angleterre)	Indication de l'AMM
Autriche, Belgique, Ecosse, Espagne, Estonie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Pays Bas, Pays de Galle, Portugal, Suisse	En cours	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Indication	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert, ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une intolérance ou ne répondent pas suffisamment aux autres traitements visant à abaisser la pression intraoculaire, en monothérapie ou en association.
Date de l'avis (motif de la demande)	23/01/2002 (Inscription)
SMR (libellé)	L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important Cette spécialité est un médicament de deuxième intention Il existe des alternatives thérapeutiques Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

ASMR (libellé)	TRAVATAN apporte une amélioration modérée du service médical rendu (niveau III) par rapport à XALATAN en terme de taux de répondeurs, de baisse de PIO additionnelle obtenue chez des patients insuffisamment contrôlés par timolol et de commodité d'emploi (pas d'observation de la chaîne du froid avant ouverture du flacon).
---------------------------	---

Indication	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert.
Date de l'avis (motif de la demande)	26/11/2003 (Modification des conditions d'inscription : nouveau libellé d'indication)
SMR (libellé)	L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie. TRAVATAN 40 µg/ml entre dans le cadre d'un traitement curatif. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses. Le niveau de service médical rendu par TRAVATAN 40 µg/ml est important.
ASMR (libellé)	Le passage en première intention ne modifie pas l'ASMR attribuée précédemment (avis du 23 janvier 2002).

Indication	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert.
Date de l'avis (motif de la demande)	09/05/2012 (Renouvellement de l'inscription)
SMR (libellé)	Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité, il s'agit d'une étude ayant montré l'équivalence en termes de pression oculaire entre la nouvelle formule de Travatan dont le conservateur est le Polyquad et l'ancienne formule contenant du chlorure de benzalkonium. En termes de tolérance, le laboratoire a déposé le dernier rapport périodique de pharmacovigilance, aucun nouvel signal n'est à relever. Les données acquises de la science sur l'hypertonie intraoculaire et le glaucome à angle ouvert et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 15 novembre 2006. 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 de cette spécialité dans le glaucome et l'hypertonie oculaire est important. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques. Le service médical rendu par cette spécialité reste important. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.
ASMR (libellé)	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire repose sur :

- l'étude C-12-008 de phase III comparaison de l'efficacité (non infériorité) et de la tolérance de TRAVATAN par rapport au TIMOLOL en collyre chez des patients pédiatriques ayant un glaucome ou une hypertension oculaire sur 3 mois,

- l'étude C-12-009 d'évaluation des paramètres pharmacocinétiques et de la tolérance de TRAVATAN 40 µg/ml collyre en solution chez des patients pédiatriques ayant un glaucome ou une hypertension oculaire sur une durée courte de 7 jours.

09.1 Efficacité

	Etude C-12-008
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non infériorité de TRAVATAN 40 µg/ml, collyre en solution versus TIMOLOL 0,50%, collyre en solution (ou 0,25% chez les patients âgés de moins de 3 ans) pour réduire la pression intraoculaire (PIO) chez des patients pédiatriques atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire.
Méthode	Etude multicentrique ⁹ , randomisée, en double insu, en groupe parallèles, contrôlée versus comparateur actif.
Population étudiée	
Critères d'inclusion	<p>Patients âgés de 2 mois à moins de 18 ans</p> <p>Diagnostic de glaucome ou d'hypertension oculaire</p> <p>Glaucome induit par un traitement glucocorticoïde chronique à dose stable depuis au moins 30 jours avant la visite de sélection</p> <p>Patients aphaques et portant des lentilles de contact</p> <p>Mesure de la PIO, dans au moins un œil, supérieure ou égale à 20 mmHg à 9 heures (+/- 60 minutes) lors de la visite d'éligibilité.</p>
Critères de non inclusion	<p>Patients dont un traitement précédent à long terme par analogue de prostaglandine ou TIMOLOL a échoué pour le contrôle de la PIO, ou patients pour lesquels un contrôle satisfaisant de la PIO n'est pas attendu par un traitement pharmacologique.</p> <p>Antécédents de maladie oculaire inflammatoire sévère, chronique ou récurrente (ex. sclérite, uvéite, kératite herpétique).</p> <p>Traumatisme oculaire nécessitant une surveillance médicale dans les 3 mois précédant la visite de sélection.</p> <p>Infection ou inflammation oculaire ou chirurgie intra-oculaire de l'œil à l'étude dans les 30 jours précédant la visite de sélection.</p> <p>Maladie rétinienne cliniquement significative ou progressive (dégénérescence rétinienne, rétinopathie diabétique ou décollement rétinien) de l'œil à l'étude.</p> <p>Pathologie oculaire sévère (notamment sécheresse oculaire sévère) empêchant selon l'investigateur, l'administration de topique oculaire d'analogue de la prostaglandine ou de bêta-bloquant.</p> <p>Toute anomalie empêchant de faire une tonométrie par aplanation fiable, y compris un antécédent de kératoplastie perforante.</p>
Groupes de traitement	<p>Groupe TRAVATAN 40 µg/ml, collyre en solution (et placebo de TRAVATAN) : 1 goutte/jour dans les 2 yeux le soir de TRAVATAN et 1 goutte/jour dans les 2 yeux le matin de placebo de TRAVATAN).</p> <p>Groupe TIMOLOL : 1 goutte 2 fois par jour (matin et soir) dans les 2 yeux.</p> <p>Durée de chaque traitement : 3 mois</p>
Déroulement de l'étude	<p>5 visites réalisées en 2 phases séquentielles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la phase de référence qui comprenait la visite de sélection et d'éligibilité - la phase de traitement qui comprenait 2 visites pendant la phase de traitement (à semaine 2 et semaine 6) et une visite de sortie (à 3 mois ou lors d'une sortie anticipée).
Traitements associés	Les patients ne pouvaient pas recevoir de traitement concomitant pouvant interférer avec l'évaluation des résultats de l'étude. L'utilisation concomitante de topiques oculaires hypotenseurs était interdite pendant la période de traitement de l'étude. Les patients étaient exclus de l'étude si la posologie de leur traitement n'était pas stable (à l'exception des traitements diminuant la pression intraoculaire) ou pour toute substance administrée et utilisée de façon chronique. Aussi, le schéma posologique de ces

⁹ 38 centres dans différents pays d'Amérique du Sud, Asie, Etats-Unis, Europe.

	traitements ne devait pas être modifié pendant l'étude.
Critère de jugement principal	Modification de la PIO entre la valeur initiale et la visite du mois 3.
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Modification de la PIO entre la valeur initiale et les visites de la semaine 2 et de la semaine 6.</p> <p>Modification de la PIO et du pourcentage de PIO entre la valeur de référence et chaque visite (semaine 2, semaine 6, mois 3)</p> <p>Pourcentage de patients ayant atteint au moins 15% de réduction de PIO à chaque visite (semaine 2, semaine 6, mois 3)</p> <p>Pourcentage de patients ayant atteint une valeur de PIO dans la normale.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Avec 65 patients par groupe au mois 3 dans l'analyse ITT, la puissance statistique était de 90% pour démontrer la non infériorité de TRAVATAN par rapport à TIMOLOL, avec une marge de non infériorité de +3,0 mmHg, soit une limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% pour la différence de variation de PIO (entre le groupe TRAVATAN et le groupe TIMOLOL) inférieure à la marge de non infériorité. Compte tenu d'un taux d'abandon de 10% (initiation d'un traitement concomitant en ouvert ou d'une perte de vue des patients lors du suivi), 58 patients restant par groupe de traitement permettait une puissance statistique de 87% pour démontrer la non infériorité.</p> <p>En plus de la marge de non infériorité, l'estimation du nombre de sujets suppose un écart type pour une variation de PIO de 7 mmHg, une probabilité de 5% d'erreur de Type I, et une variation moyenne de la PIO pour le groupe TRAVATAN d'au moins 1mmHg par rapport groupe TIMOLOL.</p>
Analyse statistique	<p>Les paramètres d'efficacité ont été évalués sur la population en ITT et PP.</p> <p>Population en ITT : tous les patients ayant reçu le traitement à l'étude et ayant réalisé au moins 1 visite pendant la prise du traitement.</p> <p>Population en PP : tous les patients ayant reçu le traitement à l'étude, satisfaisant aux critères d'inclusion/exclusion de pré-randomisation et ayant réalisé au moins 1 visite prévue pendant la prise du traitement.</p> <p>Population de tolérance : tous les patients ayant reçu le traitement à l'étude.</p> <p>Un œil de chaque patient a été choisi comme œil à l'étude, utilisé pour les analyses. Si seulement un œil du patient recevait le traitement, il était sélectionné comme œil à l'étude. Si les 2 yeux recevaient le traitement, l'œil, dont l'évaluation était la moins bonne, était retenu comme œil à l'étude.</p> <p>L'œil ayant la moins bonne évaluation était défini comme celui ayant la valeur initiale de PIO la plus élevée (c'est-à-dire, à 9 heures lors de l'évaluation à la visite d'éligibilité). Si les 2 yeux étaient qualifiés et recevaient le traitement, et que la PIO était identique pour chaque œil, alors l'œil droit était retenu comme œil à l'étude.</p> <p>Pour les analyses d'efficacité, les données des patients randomisés dans le groupe TIMOLOL ont été regroupées dans un unique groupe TIMOLOL, indépendamment de la concentration instillée 0,5% ou 0,25%.</p> <p>Critère principal d'efficacité : Les différences entre les traitements concernant les modifications moyennes de PIO par rapport à la valeur de référence ont été évaluées par un test de comparaison par paire à la visite du mois 3 reposant sur la méthode des moindres carrés dérivée d'une analyse de covariance dont le modèle comprend comme facteurs le traitement et diagnostique primaire et comme covariance la PIO initiale. La modification de PIO a été calculée selon : PIO à 3 mois moins PIO initiale. Si la non infériorité était atteinte, alors la supériorité était testée avec un risque alpha de 0,05. La supériorité était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% pour les différences de modifications de PIO était inférieure à 0 mmHg à la visite du mois 3.</p> <p>L'évaluation des critères secondaires était basée sur des résumés descriptifs des résultats spécifiques. Aucun test d'hypothèse formel n'a été mené.</p>

Résultats :

Effectifs de l'étude et caractéristiques des patients inclus

Au total, 152 patients ont été randomisés dans l'étude : 77 patients dans le groupe Travoprost et 75 patients dans le groupe Timolol. Les 152 patients randomisés ont été inclus dans l'analyse en ITT et dans l'analyse de tolérance. Un patient du groupe Travoprost a été exclu de l'analyse PP suite au non-respect d'un critère d'inclusion (n=151 patients en PP).

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes. Les patients inclus étaient âgés de 9,6 ans en moyenne, 52,6% étaient de sexe féminin. Une minorité de patients était atteint de glaucome congénital primitif (28,6% dans le groupe travoprost et 30,7% dans le groupe timolol).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Travoprost N=77	Timolol N=75
Age (an), n (%)		
2 mois à <3 ans	10 (13,0)	6 (8,0)
3 ans à <12 ans	40 (51,9)	39 (52,0)
12 ans à <18 ans	27 (35,1)	30 (40,0)
Sexe féminin n (%)	40 (51,9)	40 (53,3)
PIO dans l'œil étudié (mmHg) Moyenne (SD) [Min-max]	24,7 (4,62) [20 – 47]	24,2 (4,01) [20 – 37]
Diagnostic , n(%)		
Glaucome congénital primitif (GPC)	22 (28,6)	23 (30,7)
Non GPC	55 (71,4)	52 (69,3)

Résultats sur le critère de jugement principal

Dans la population PP, la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes de traitement était de -0,5 mmHg (IC 95% [-2,1 ; 1,0 mmHg] (cf tableau 2). Les résultats obtenus sur la population ITT étaient en accord avec ceux de la population PP. la borne supérieure de l'IC95% étant inférieure à la marge de non infériorité prédéfinie de 3 mmHg, le travoprost s'est montré non inférieur au timolol pour diminuer la PIO chez les patients pédiatriques atteints d'un glaucome ou d'une hypertension oculaire.

Tableau 2 : Comparaison de la modification moyenne de PIO par rapport à la valeur initiale (mmHg) à la visite du mois 3

	Travoprost		Timolol			
Visite	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)	Différence moyenne ^a	IC 95%
Résultats population per protocole						
Mois 3	53	-6,4 (1,05)	60	-5.8 (0,96)	-0,5	[-2,1 ; 1,0]
Résultats population ITT						
Mois 3	71	-5,4 (0,98)	74	-5.3 (0,93)	-0,1	[-1,5 ; 1,4]

^a : Estimations basées sur la moyenne des moindres carrés dérivée d'un modèle statistique qui intègre la corrélation des mesures de PIO entre les patients, et où le diagnostic primaire et la stratification de la PIO initiale sont dans le modèle.

Cette étude n'a pas mis en évidence de supériorité de TRAVATAN par rapport au TIMOLOL sur la diminution de la PIO.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

9.2.1.1 Etude versus timolol

L'hyperémie oculaire était l'événement indésirable lié au traitement le plus rapporté avec Travoprost (effet indésirable mentionné dans le RCP). Les caractéristiques de celle-ci (incidence, sévérité) étaient similaires avec celles de la population adulte et n'étaient pas en faveur d'une augmentation de problèmes de tolérance lors de l'utilisation de Travoprost dans la population pédiatrique. Les autres effets indésirables oculaires liés au traitement rapportés lors de l'utilisation de Travoprost étaient associés à l'utilisation d'un traitement oculaire topique local (ex : inconfort oculaire, photophobie, larmolement, sécheresse oculaire, irritation de la surface de la cornée) et ont été rencontrés de manière isolée lors de l'étude ou étaient caractéristiques d'un agent topique oculaire à base d'analogue de prostaglandine (ex : croissance des cils).

Tableau 3 : Synthèse des effets indésirables apparus pendant le traitement

Type d'effet indésirable	Travatan		Timolol	
	N=77		N = 75	
	N	%	N	%
Décès	0	0,0	0	0,0
Patients ayant un effet indésirable grave non fatal	0	0,0	2	2,7
Non lié au traitement	0	0,0	2	2,7
Patients arrêtant l'étude suite à un effet indésirable	0	0,0	0	0,0
Patients avec au moins 1 effet indésirable survenu lors du traitement (lié et non lié au traitement)	40	51,9	28	37,3
Effets indésirables survenus lors du traitement \geq 5%				
Hyperémie oculaire	15	19,5	3	4,0
Hyperémie conjonctivale	4	5,2	1	1,3
Croissance des cils	5	6,5	0	0,0
Maux de tête	5	6,5	2	2,7
Patients avec au moins 1 effet indésirable lié au traitement	20	26,0	9	12,0
Tous les effets indésirables liés au traitement				
Hyperémie oculaire	13	16,9	1	1,3
Hyperémie conjonctivale	0	0,0	1	1,3
Croissance des cils	5	6,5	0	0,0
Prurit oculaire	1	1,3	1	1,3
Sècheresse oculaire	0	0,0	1	1,3
Douleur oculaire	1	1,3	0	0,0
Augmentation de la sécrétion lacrymale	1	1,3	0	0,0
Photophobie	1	1,3	1	1,3
Erythème de la paupière	1	1,3	0	0,0
Irritation oculaire	0	0,0	1	1,3
Sensation corporelle inconnue	0	0,0	1	1,3
Kératite	1	1,3	0	0,0
Inconfort oculaire	0	0,0	1	1,3
Vertiges	0	0,0	1	1,3
Altération du champ visuel	0	0,0	1	1,3

9.2.1.2 Etude non contrôlée

L'analyse de la tolérance porte sur 25 patients, âgés de 3 mois à 17 ans ayant reçu Travoprost quotidiennement le matin pendant 7 jours. Les événements indésirables apparus lors du traitement sont résumés dans le tableau ci-après.

Tableau 4 : synthèse des effets indésirables

Type d'effet indésirable	Travoprost n=25	
	N	%
Décès	0	0,0
Patients ayant un effet indésirable grave non fatal	0	0,0
Patients arrêtant l'étude suite à un effet indésirable	0	0,0
Patients avec au moins 1 effet indésirable survenu lors du traitement (lié et non lié au traitement)	5	20,0
Effets indésirables survenus lors du traitement		

Type d'effet indésirable	Travoprost n=25	
	N	%
Hyperémie oculaire	1	4,0
Douleur oculaire	1	4,0
Prurit oculaire	1	4,0
Hémorragie de la conjonctive	1	4,0
Douleur à l'oreille	1	4,0
Trabéculéctomie*	1	4,0
Patients avec au moins 1 effet indésirable lié au traitement	3	12,0
Hyperémie oculaire	1	4,0
Douleur oculaire	1	4,0
Prurit oculaire	1	4,0

*Hospitalisation d'une nuit prévue pour trabéculéctomie

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR-PBRER couvrant la période du 1^{er} mars 2014 au 28 février 2015 qui ne met pas en évidence de nouveau signal.

9.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Au cours des études cliniques pour TRAVATAN, les effets indésirables les plus fréquents étaient l'hyperémie oculaire et une hyperpigmentation de l'iris, survenant respectivement chez environ 20% et 6% des patients. »

9.2.4 Données issues d'autres sources

Sans objet.

09.3 Résumé & discussion

Les données d'efficacité du travoprost (TRAVATAN) chez les patients pédiatriques ayant une hypertension oculaire et un glaucome reposent sur une étude de non-infériorité qui a comparé le travoprost au timolol chez 152 patients âgés de moins de 18 ans, après 3 mois de traitement.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit du travoprost 0,004% une fois par jour, soit du timolol 0,5% (ou du timolol 0,25% pour les patients âgés de moins de 3 ans) deux fois par jour. Il convient de souligner que le timolol ne dispose pas d'une AMM spécifique en pédiatrie bien que des données d'efficacité soient disponibles.

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes avec une moyenne d'âge de 9,6 ans et une PIO moyenne à l'inclusion comprise entre 24,2 et 24,7 mmHg.

Après 12 semaines de traitement et par rapport à l'inclusion, la réduction moyenne de la PIO (critère de jugement principal) a été de 6,4 mmHg dans le groupe travoprost et de 5,8 mmHg dans le groupe timolol, soit une différence de 0,5 mmHg (IC₉₅ % [-2,1 ; 1,0]). La borne supérieure de l'IC 95% étant inférieure à la marge prédéfinie de non-infériorité de 3 mmHg, il pouvait être conclu à la non-infériorité du travoprost par rapport au timolol dans la population per protocole (n=144). Ce résultat a été confirmé sur la population ITT (n=152).

Il convient de noter que le seuil de non-infériorité choisi n'était pas approprié car supérieur au seuil de pertinence clinique (1,5 mmHg en valeur absolue) pour une variation de PIO. Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de TRAVATAN par rapport au timolol sur la réduction de la pression intraoculaire.

Le profil de tolérance de TRAVATAN a été comparable à celui des adultes et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. L'hyperémie oculaire était l'EI le plus fréquent. Les autres événements indésirables oculaires liés au traitement rapportés étaient du type inconfort oculaire, photophobie, larmoiement, sécheresse oculaire, irritation de la surface de la cornée. On ne dispose pas de données de tolérance au long terme.

09.4 Programme d'études

Il n'y a pas d'études en cours ou à venir.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Place du travoprost

Dans la majorité des glaucomes congénitaux et en raison de l'urgence de la prise en charge, le traitement de première intention est chirurgical. Le travoprost, au même titre que les autres collyres comparateurs cliniquement pertinents, peut être utile, sur une courte durée, dans l'attente de la chirurgie, ou comme traitement additionnel d'une chirurgie dont le résultat est insuffisant.

Dans les autres formes moins agressives de glaucomes de l'enfant, au même titre que les autres collyres, le travoprost est un traitement de première intention prescrit au long court.

Il convient de souligner que 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 oculaire. Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society* (2014)², l'EMA conclut à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour la population pédiatrique. TRAVATAN contient comme excipients : Polyquad, propylène glycol, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée et XALATAN (latanoprost) contient du chlorure de benzalkonium.

En cas d'inflammation oculaire active ou d'aphaquie, les analogues de prostaglandine ne sont pas un traitement de choix pour réduire l'hypertension intraoculaire en raison de l'augmentation du risque d'œdème maculaire.

L'occlusion des voies lacrymales pendant une minute après l'instillation du collyre permet de limiter le passage systémique du principe actif.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le glaucome et l'hypertonie oculaire chez l'enfant sont des maladies graves qui conduisent fréquemment à un handicap visuel et peuvent entraîner la cécité.
- ▶ Cette spécialité, en adjuvant à la chirurgie dans les glaucomes congénitaux ou en association au traitement de la cause des glaucomes secondaires, entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de cette hypertonie oculaire.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative médicamenteuse disposant spécifiquement d'une AMM (latanoprost) mais le traitement est majoritairement chirurgical.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention dans le glaucome congénital en tant que traitement adjuvant ou additionnel à la chirurgie, et dans les autres formes de glaucomes de l'enfant.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu que :

- Le glaucome et l'hypertonie oculaire de l'enfant sont des maladies graves dont le poids sur la santé publique est faible du fait de la rareté,
 - Le besoin médical est partiellement couvert,
 - Les données disponibles démontrent la non infériorité de travoprost par rapport au timolol sur la réduction de la pression intraoculaire,
- il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités et il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.
- TRAVATAN n'est donc pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TRAVATAN est important dans l'extension d'indication de l'AMM « Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome pédiatrique ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données disponibles limitées à la démonstration de non infériorité du travoprost par rapport au timolol après 12 semaines de traitement sur la réduction de la pression intraoculaire chez l'enfant, la Commission considère que TRAVATAN (travoprost) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique qui comprend la chirurgie et les collyres anti glaucomateux (latanoprost, timolol, dorzolamide et brinzolamide).

011.3 Population cible

En retenant une prévalence globale de 2,5%^{10,11}, le nombre de sujets atteints de glaucome chronique à angle ouvert en France peut être estimé à 1 646 000 (pour une population de 65 821 000¹²), dont 50% ne sont pas diagnostiqués¹¹, soit 800 000 patients traités pour glaucome en France.

Le nombre de patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome pédiatrique est très faible^{13,14}, et le traitement de ce glaucome est essentiellement chirurgical.

Après avis d'experts, le nombre de patients concernés en France par l'ensemble des glaucomes pédiatriques primitifs (congénital ou juvénile) et secondaires, serait compris entre 250 et 500 patients par an.

Estimation

La population cible de TRAVATAN dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques ayant un glaucome pédiatrique serait au maximum de 500 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

¹⁰ Heijl A et al, Prevalence and severity of undetected manifest glaucoma: results from the early manifest glaucoma trial screening. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1541-5.

¹¹ J-P. Renard, E. Sellem. Glaucome Primitif à Angle Ouvert. Rapport annuel de la SFO 2014.

¹² INSEE - Janvier 2014.

¹³ Papadopoulos et al, The British Infantile and Childhood eye study, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4100-6.

¹⁴ Bermejo et al Congenital eye malformations: clinical epidemiological analysis on 1 124 654 consecutive births. *Am J Med Genet* 1998; 75:497-504.