

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
20 avril 2016***Date d'examen par la Commission : 13 avril 2016****latanoprost*****XALATAN 50 microgrammes/ml, collyre en solution**

Flacon compte-gouttes de 5 ml (B/1) (CIP : 34009 343 840 6 6)

Flacon compte-gouttes de 5 ml (B/3) (CIP : 34009 343 841 2 7)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	<b>S01EE01 (Antiglaucomateux et myotiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique. »</b>

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 ;</li> <li>- l'absence de donnée sur la tolérance à long terme du latanoprost ;</li> </ul> <p>la Commission considère que XALATAN (latanoprost) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) 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).</p>
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 latanoprost, au même titre que les autres collyres, 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 latanoprost est un traitement de première intention prescrit au long court au même titre que les autres collyres.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale le 24 juillet 1997 puis extension d'indication en pédiatrie le 6 janvier 2011 (procédure de reconnaissance mutuelle)  Le 21 septembre 2015, le nom de la spécialité a été modifié : XALATAN 0,005 POUR CENT, collyre en solution devient XALATAN 50 microgrammes/ml, collyre en solution
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	S                    Organes sensoriels S01                Médicaments ophtalmologiques S01E              Antiglaucomateux et myotiques S01EE             Analogues de prostaglandine S01EE01         latanoprost

## 02 CONTEXTE

Le présent avis concerne une demande d'inscription de XALATAN (latanoprost) sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : « réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique ».

XALATAN est un collyre de la classe des analogues de la prostaglandine qui abaisse la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse.

En 2011, la commission de la Transparence a renouvelé l'inscription de XALATAN, chez l'adulte, dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire. Elle avait considéré que le service médical rendu par XALATAN restait important dans cette indication (avis du 06/04/2011).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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. »**

## 04 POSOLOGIE

« *Population pédiatrique :*

Xalatan collyre en solution peut être utilisé chez les enfants à la même posologie que chez les adultes. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants nés avant terme (âge gestationnel inférieur à 36 semaines).

Les données dans la tranche d'âge < 1 an (4 patients) sont limitées (cf Pharmacodynamie). »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Le glaucome pédiatrique est une neuropathie optique qui regroupe 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 ;
- 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-Weber<sup>1</sup> ;
- 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 un niveau de pression intraoculaire (PIO) bas afin de protéger au mieux la papille optique et le champ visuel.

Le glaucome congénital primitif est une maladie à transmission autosomique récessive avec atteinte bilatérale dans 70 % des cas<sup>2</sup>. Il entraîne une augmentation de la 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<sup>2,3,4</sup>.

Le traitement de première intention des glaucomes congénitaux est chirurgical en raison de l'urgence de la situation. 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<sup>2,3,5</sup>.

S'agissant des autres types de glaucomes de l'enfant, l'objectif du traitement est avant tout de traiter la cause de l'hypertonie oculaire. Le traitement médical par collyre est prescrit en première intention car la gravité du tableau initial ne justifie pas une chirurgie d'emblée<sup>6</sup>, bien que la prescription médicamenteuse au long cours soit difficile en pédiatrie (choix de la classe, contrôle pressonnier insuffisant, observance aléatoire, tolérance systémique)<sup>6</sup>.

Seul un collyre (travoprost), de la même classe pharmacothérapeutique que XALATAN (latanoprost), dispose spécifiquement d'une AMM chez l'enfant dans la réduction de la pression intraoculaire élevée et le glaucome pédiatrique (AMM de décembre 2014). Des données sont néanmoins disponibles pour certains collyres de la classe des bêtabloquants (timolol) et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (dorzolamide et brinzolamide).

---

<sup>1</sup> HAS. Recommandation en santé publique rapport d'orientation. Dépistage et diagnostic précoce du Glaucome : problématique et perspectives en France. Novembre 2006

<sup>2</sup> European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014).

<sup>3</sup> Detry-Morel M. Le glaucome congénital. Bull Soc belge Ophtalmol 2001; 281 : 49-58

<sup>4</sup> Mandal AK et Chakrabarti D. Update on congenital glaucoma. Indian J Ophthalmol 2011; 59 : 148–57.

<sup>5</sup> Chen TC, Chen PP, Francis BA et al. Pediatric glaucoma surgery: a report by the American academy of ophthalmology. Ophthalmology 2014;121: 2107-15

<sup>6</sup> Denis P, Le glaucome du sujet jeune. J Fr Ophtalmol 2005 ; 28 (Suppl 2) : 31-4

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

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Seul TRAVATAN (travoprost) dispose d'une AMM spécifique en pédiatrie.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
TRAVATAN Travoprost  ALCON	Oui	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	Non évalué	Non évalué	Non

\*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 (travoprost, timolol, dorzolamide et brinzolamide).**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Italie	Oui	
Espagne	Oui	
Allemagne	Oui	
Royaume-Uni	Oui	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire repose sur une étude de phase III de non infériorité, randomisée en double aveugle qui a comparé le latanoprost au timolol pendant 12 semaines chez 137 patients ayant une hypertension oculaire et un glaucome pédiatrique (étude A611137 publiée par Maeda-Chubachi <sup>7</sup> [2011]).

### 08.1 Efficacité

	Etude A611137 <sup>7</sup>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Comparer l'efficacité de latanoprost 0,005 % par rapport au timolol 0,5 % (ou 0,25 % pour les enfants âgés de moins de 3 ans) pour réduire la pression intraoculaire chez des patients âgés de moins de 18 ans et ayant un glaucome. L'étude a été conçue de façon à <b>démontrer la non-infériorité du latanoprost par rapport au timolol</b> après 12 semaines de traitement.
<b>Méthode</b>	Etude prospective, randomisée, en double aveugle, multicentrique <sup>8</sup> , comparative versus comparateur actif
<b>Principaux Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 36 semaines ≤ âge ≤ 18 ans</li> <li>- diagnostic de glaucome pédiatrique dans au moins l'un des 2 yeux</li> <li>- PIO ≥ 22 mmHg dans au moins l'un des 2 yeux (mesurée avant midi)</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patient nécessitant une chirurgie pour la fermeture aiguë de l'angle ou l'ouverture étroite de l'angle de la chambre antérieure</li> <li>- échec d'un traitement local à long-terme avec du timolol ou un analogue des prostaglandines</li> <li>- antécédent dans les 3 mois précédant la visite d'inclusion d'une infection ou inflammation oculaire</li> <li>- antécédent dans le mois précédant la visite d'inclusion d'une chirurgie ou d'un traumatisme oculaire</li> <li>- antécédent de déficience lacrymale, de kératite chronique ou de conjonctivite allergique chronique</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	Randomisation selon un ratio 1:1, dans les deux groupes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>latanoprost 0,005 %</b> :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 goutte de latanoprost x 1/jour à 20h (± 30min)</li> <li>• 1 goutte de placebo x 1/jour à 8h (± 30min)</li> </ul> </li> <li>- <b>timolol 0,5 %</b> : 1 goutte de timolol x 2/jour à 8h et 20h (± 30min)</li> </ul> Pour les patients âgés de moins de 3 ans, le timolol 0,5 % pouvait être remplacé par du timolol 0,25 % selon le même schéma d'administration.

<sup>7</sup> Maeda-Chubachi T, Chi-Burris K, Simons BD et al. Comparison of latanoprost and timolol in pediatric glaucoma: a phase 3, 12-week, randomized, double-masked multicenter study. *Ophthalmology*. 2011 ; 118 : 2014-21

<sup>8</sup> 42 centres ont participé à l'étude dont 3 centres français

	<p>La durée du traitement était de 12 semaines.</p> <p>La randomisation était stratifiée en fonction de l'âge (0 à 3 ans, 3-12 ans et 12-18 ans), la valeur de la PIO à l'inclusion dans l'œil étudié (&lt; 27 mmHg, 27-31 mmHg, &gt; 31 mmHg) et l'étiologie du glaucome (glaucome congénital primitif oui/non)</p> <p>Si au cours de l'étude, la PIO n'était pas suffisamment contrôlée (PIO <math>\geq</math> 36 mmHg), les patients étaient traités en ouvert par l'association latanoprost 0,005 % 1 goutte/j+ timolol 0,5 % 2 gouttes/j.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Variation moyenne de la PIO après 12 semaines de traitement par rapport à la valeur à l'inclusion dans l'œil étudié.</p> <p>Lorsque les 2 yeux répondaient aux critères d'inclusion, l'œil étudié était celui où la PIO était la plus élevée à l'inclusion.</p>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- réduction moyenne de PIO entre l'inclusion et chaque visite (à la semaine 1, 4 et 12)</li> <li>- taux de répondeurs, défini par la proportion de patients ayant une réduction de la PIO d'au moins 15 % aux semaines 4 et 12, par rapport à l'inclusion</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Pour démontrer la non-infériorité de latanoprost par rapport au timolol avec une puissance de 84 %, 120 patients devaient être inclus dans l'étude en utilisant un test unilatéral <math>\alpha = 0,025</math>, une marge de non-infériorité de 3 mmHg, et en supposant que 10 % des patients ne seraient pas retenus dans la population per protocole.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>L'analyse principale a été réalisée sur la population per protocole définie par tous les patients randomisés ayant reçu le traitement pendant au moins 1 semaine, ayant eu une évaluation de la PIO à la semaine 1 et ne présentant pas de déviations majeures au protocole.</p> <p>La méthode d'analyse utilisée est le modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec en facteur le traitement reçu et le diagnostic et en covariable la PIO à la visite d'inclusion.</p> <p>La non infériorité du latanoprost par rapport au timolol était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % des différences entre les variations moyennes de PIO était supérieure à -3 mmHg. Après avoir testé la non-infériorité, un test de supériorité bilatéral pouvait être effectué sur le critère de jugement principal, si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % était au-dessus de 0.</p> <p>Des analyses de l'efficacité dans le sous-groupe des patients ayant un diagnostic de glaucome congénital primitif (GPC) versus ceux qui n'avaient pas ce diagnostic étaient prévues au protocole afin d'étudier la non infériorité de latanoprost par rapport au timolol avec une puissance 54 %.</p> <p>Aucune méthode de gestion de l'inflation du risque alpha n'a été prévue au protocole.</p> <p>Les analyses secondaires étaient réalisées sur la population per protocole et ITT (définie par tous les patients randomisés et ayant reçu une dose de traitement).</p>

## **Résultats**

### **Effectifs de l'étude et caractéristiques des patients inclus (cf. Tableau 1)**

Un total de 137 patients a été randomisé (population ITT) et 77 % (n=107) des patients ont été retenus dans la population per protocole :

- 53 dans le groupe latanoprost 0,005 % ;
- et 54 dans le groupe timolol 0,5 %.

Au cours des 12 semaines de traitement :

- 12 patients (8,6 %) ont arrêté prématurément l'étude : 4 (5,9 %) sous latanoprost et 8 (11,6%) sous timolol, dont 5 suite à la survenue d'un événement indésirable (1 sous latanoprost et 4 sous timolol) et 3 pour inefficacité (tous issus du groupe timolol).
- 17 patients (12 %) ont été traités en ouvert par l'association latanoprost + timolol conformément au protocole en raison d'une PIO non suffisamment contrôlée.

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes. Les patients inclus étaient âgés de 9 ans en moyenne, la moitié était des garçons. La majorité des patients étaient atteints de glaucome congénital primitif (50 % dans le groupe latanoprost et 46,4 % dans le groupe timolol) et de glaucome juvénile à angle ouvert (27,9 % le groupe latanoprost et 30,4 % dans le groupe timolol).

**Tableau 1 :** Etude A6111137– Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	<b>Latanoprost N=68</b>	<b>Timolol N=69</b>
<b>Age (an), n (%)</b>		
12 - 18	25 (36,8)	23 (33,3)
3 - < 12	26 (38,2)	29 (42,0)
0 - < 3	17 (25,0)	17 (24,6)
Moyenne (SD)	9,3 (5,4)	8,3 (5,6)
Min-max	0,17-18	0,33-18
<b>Sexe masculin n (%)</b>	34 (50,0)	32 (46,4)
<b>Poids (kg) Moyenne (SD)</b>	38,1 (20,6)	33,0 (22,3)
Min-max	5,8-80,0	6,0-116,0
<b>PIO dans l'œil étudié (mmHg) Moyenne (SD)</b>	27,3 (5,46)	27,8 (6,18)
Médiane (Min-max)	26 (22,0-53,5)	25,8 (22,0-46)
<b>Diagnostic, n(%)</b>		
Glaucome congénital primitif (GPC)	31 (45,6)	31 (44,9)
Non GPC	37 (54,4)	38 (55,1)
Glaucome juvénile angle ouvert	19 (27,9)	21 (30,4)
Glaucome aphaque	8 (11,8)	7 (10,1)
Autres*	10 (14,7)	10 (14,4)
*(Glaucome traumatique, syndrome de Sturge-Weber, aniridie...)		

#### Résultats sur le critère de jugement principal (cf tableau 2)

Après 12 semaines de traitement et par rapport à l'inclusion, la réduction moyenne de la PIO a été de 7,2 mmHg dans le groupe latanoprost et de 5,7 mmHg dans le groupe timolol, soit une différence de 1,46 mmHg (IC<sub>95%</sub> [-0,81 ; 3,74]).

Selon les hypothèses de l'étude, la borne inférieure de l'IC 95 % étant supérieure à la borne de non-infériorité prédéfinie de - 3 mmHg, il pouvait être conclu à la non-infériorité du latanoprost par rapport au timolol dans la population per protocole.

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. Toutefois, la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> (-0,81 mmHg) est très supérieure à -3 mmHg et même supérieure à -1,5 mmHg, ce qui permet d'accepter la non-infériorité du latanoprost au timolol.

**Tableau 2 :** Etude A6111137– résultat sur le critère de jugement principal dans l'œil étudié à S12 (population per protocole)

	<b>Latanoprost N=53</b>	<b>Timolol N=54</b>
<b>PIO à l'inclusion dans l'œil étudié (mmHg)</b>		
Moyenne	27,3	27,8
<b>PIO à S12 dans l'œil étudié (mmHg)</b>		
Moyenne	20,2	21,9
<b>Réduction de la PIO à S12 par rapport à l'inclusion (mmHg)</b>		
Moyenne	7,1	5,8
<b>Versus timolol</b>		
Différence moyenne	1,46	
IC 95 %	(-0,81 ; 3,74)	

Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT avec une différence entre les groupes de 1,07 mmHg (IC<sub>95%</sub> [-0,89 ; -3,04]).

### Résultats sur les principaux critères secondaires

La réduction moyenne de la PIO aux semaines 1, 4 et 12 dans l'œil traité a été comprise entre 6,8 mmHg et 7,7 mmHg dans le groupe latanoprost et entre 6,4 et 7,1 mmHg dans le groupe timolol (population ITT).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes sur le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 15 % de la PIO aux semaines 4 et 12 et par rapport à l'inclusion : 59 % (n=40/68) dans le groupe latanoprost versus 57 % (n=39/69) dans le groupe timolol, NS (population TT). Des résultats similaires ont été observés dans la population per protocole 60 % (n=32/53) et 52 % (n=28/54), NS.

### Données à visée exploratoire : résultats des analyses en sous-groupes

En l'absence de procédure de gestion du risque  $\alpha$  pour tenir compte de la multiplicité des tests, ces résultats ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

- en fonction du diagnostic de glaucome primitif congénital (GPC versus non GPC) (cf Tableau 3)

D'après les hypothèses de l'étude, la non infériorité de latanoprost par rapport à timolol a été démontrée dans le sous-groupe des patients GPC (différence moyenne de 0,56 mmHg (IC<sub>95%</sub> [-2,28 ; 3,39]) et dans le sous-groupe des patients non GPC (différence moyenne de 2,64 mmHg (IC<sub>95%</sub> [-0,82 ; 6,09])).

Dans le sous-groupe GPC, la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> (-2,28 mmHg) est proche de -3 mmHg et est inférieure au seuil de pertinence clinique de -1,5 mmHg.

**Tableau 3** : Etude A6111137 – résultat sur le critère de jugement principal dans l'œil étudié à S12 et selon le diagnostic (GPC versus non GPC) (population per protocole)

	GPC (N=54)		non GPC (N=53)	
	Latanoprost n=28	Timolol n=26	Latanoprost n=25	Timolol n=28
<b>Réduction de la PIO à S12 par rapport à l'inclusion (mmHg)</b>				
Moyenne	5,9	5,3	8,4	6,3
<b>Versus timolol</b>				
Différence moyenne	0,56		2,64	
IC 95 %	(-2,28 ; 3,39)		(-0,82 ; 6,09)	

- en fonction de l'âge des patients inclus (0 à 3 ans [n=26], 3-12 ans [n=44] et 12-18 ans [n=37]), population per protocole

Dans le sous-groupe des patients âgés de 3 à 12 ans, la réduction de la PIO a été plus importante dans le groupe timolol (différence moyenne = -1,04 mmHg ; IC<sub>95%</sub> [-3,69 ; 1,61]). Les résultats observés dans la population ITT sont similaires.

**Tableau 4** : Etude A6111137 – résultat sur le critère de jugement principal dans l'œil étudié à S12 et selon l'âge des patients (population per protocole)

	0 à <3 ans (N=26)		3 à <12 ans (N=44)		12 à 18 ans (N=37)	
	Latanoprost n=13	Timolol n=13	Latanoprost n=20	Timolol n=24	Latanoprost n=20	Timolol n=17
<b>Réduction de la PIO à S12 par rapport à l'inclusion (mmHg), Moyenne</b>	3,86	0,89	6,73	7,77	8,00	6,19
<b>Versus timolol</b>						
Différence moyenne	2,98		-1,04		1,81	
IC 95 %	(-3,69 ; 9,64)		(-3,69 ; 1,61)		(-1,42 ; 5,04)	

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### ► Données issues de l'étude A6111137

Dans cette étude, 137 patients âgés de 9 ans en moyenne ont été traités dont 68 par latanoprost et 69 par timolol (population ITT).

La durée moyenne de traitement a été de 84 jours (6-92) dans le groupe latanoprost et de 85 jours (2-105) dans le groupe timolol.

Au total, 105 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 53/137 participants (38,7 %), dont 42,0 % des patients du groupe timolol et 35,3 % de ceux du groupe latanoprost.

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5 % dans l'un des deux groupes) ont été :

- les rhinopharyngites : 5,9 % (n=4) dans le groupe latanoprost versus 7,2 % (n=5) dans le groupe timolol
- et les maux de tête : 2,9 % (n=2) dans le groupe latanoprost versus 5,8 % (n=4) dans le groupe timolol

Une aggravation de l'hyperhémie conjonctivale a été observée chez 12 patients (17,6 %) du groupe latanoprost et 10 (14,5 %) du groupe timolol. Aucun cas d'œdème maculaire cystoïde n'a été rapporté.

Enfin, 14 EI graves (EIG) ont été rapportés chez 9 patients : 2 (2,9 %) dans le groupe latanoprost et 7 (10,1 %) dans le groupe timolol. Dans le groupe latanoprost, 1 EI a conduit à l'arrêt du traitement, il s'agissait d'une luxation du cristallin. Dans le groupe timolol, 4 EI ont conduit à l'arrêt du traitement, il s'agissait d'une bulle conjonctivale, d'une acuité visuelle réduite, d'un glaucome à angle fermé et d'un glaucome.

### ► Données issues des PSUR/PGR

Le plan de gestion des risques européen de XALATAN prévoit le suivi des risques importants suivants :

- risques identifiés : hyperhémie conjonctivale, changements des cils et du duvet, modification de la coloration de la peau périorbitaire et hyperpigmentation de l'iris ;
- risques potentiels : œdème maculaire cystoïde, aggravation d'asthme et mélanome de l'œil et cutané ;
- informations manquantes : patients asthmatiques, population pédiatrique (données de sécurité à long terme, tolérance oculaire, interaction médicamenteuses).

### ► Données issues du RCP

Le RCP de XALATAN mentionne que « dans 2 essais cliniques à court terme ( $\leq$  12 semaines) incluant 93 (25 et 68) patients pédiatriques, le profil de sécurité était comparable à celui des adultes et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Les profils de sécurité à court terme dans les différents sous-groupes pédiatriques restaient comparables (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables observés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte sont : rhino-pharyngite et fièvre. »

## 08.3 Résumé & discussion

Les données d'efficacité de latanoprost (XALATAN) chez les patients pédiatriques ayant une hypertension oculaire et un glaucome reposent sur l'étude de non-infériorité qui a comparé le latanoprost au timolol durant 12 semaines chez 137 patients âgés de moins de 18 ans.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit du latanoprost 0,005 % une fois par jour, soit du timolol 0,5 % (ou optionnellement 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 ans et une PIO moyenne à l'inclusion comprise entre 27,3 et 27,8 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 7,2 mmHg dans le groupe latanoprost et de 5,7 mmHg dans le groupe timolol, soit une différence de 1,46 mmHg (IC<sub>95</sub> % [-0,81 ; 3,74]). La borne inférieure de l'IC 95 % étant supérieure à la borne de non-infériorité prédéfinie de - 3 mmHg, il pouvait être conclu à la non-infériorité du latanoprost par rapport au timolol dans la population per protocole (n=107). Ce résultat a été confirmé sur la population ITT.

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. Toutefois, la borne inférieure de l'IC<sub>95</sub> % (-0,81 mmHg) est très supérieure à -3 mmHg et même supérieure à -1,5 mmHg, ce qui permet d'accepter la non-infériorité du latanoprost au timolol.

L'effet du traitement sur la réduction de la PIO a été observé après la première semaine de traitement et s'est poursuivi à S4 et S12, avec des variations comprises entre 6,8 mmHg et 7,7 mmHg dans le groupe latanoprost et entre 6,4 et 7,1 mmHg dans le groupe timolol (population ITT) (critère de jugement secondaire). Aucune différence entre les groupes n'a été observée sur le taux de patients ayant une réduction d'au moins 15 % de la PIO aux semaines 4 et 12 et par rapport à l'inclusion : 59 % (n=40/68) dans le groupe latanoprost versus 57 % (n=39/69) dans le groupe timolol, NS (population ITT). La Commission souligne l'absence de pertinence clinique d'une réduction de 15 % de la PIO chez des patients ayant une PIO à l'inclusion de 27 mmHg.

L'AMM du travoprost, seul comparateur à disposer d'une AMM superposable à celle de latanoprost, repose sur un développement similaire. Les résultats de l'étude clinique C-12-008 ont démontré la non-infériorité de travoprost 0,004 % une fois par jour par rapport au timolol 0,5% deux fois par jour chez 152 patients pédiatriques. La réduction moyenne de la PIO (critère de jugement principal) après 12 semaines de traitement a été de 6,4 mmHg dans le groupe travoprost et 5,8 mmHg dans le groupe timolol soit une différence moyenne de -0,5 mmHg (IC<sub>95</sub> % [-2,1 ; 1]).

Le profil de tolérance de XALATAN a été comparable à celui des adultes et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (>5% dans l'un des deux groupes) ont été les rhinopharyngites et les maux de tête.

La Commission souligne la présence de chlorure de benzalkonium dans la formulation et rappelle qu'aucune donnée de tolérance à long terme n'est disponible.

## 08.4 Programme d'études

Deux études ont été demandées par le CHMP dans le cadre du plan de recherche pédiatrique (PIP) et sont en cours :

- étude A6111143, prospective, non interventionnelle, qui a pour objectif d'évaluer la tolérance oculaire de XALATAN durant 3 ans en comparant les patients pédiatriques traités par latanoprost (n=150) par rapport à ceux non traités ou traités par un autre analogue des prostaglandines (n=50)
- étude A6111144 : qui est un programme de surveillance à long-terme du latanoprost sur le changement de l'hyperpigmentation des yeux dans la population pédiatrique traitée par le latanoprost sur 7 années supplémentaires, parmi les patients qui ont été suivis 3 ans dans le cadre de l'étude A6111143. La première visite du premier patient a eu lieu le 18/03/2014.

De plus et d'après les éléments déposés par le laboratoire, l'étude A6111157 est en cours et a pour objectif l'évaluation du lien éventuel entre la prise du latanoprost et le mélanome de l'œil malin primaire et le mélanome cutané de la face.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le glaucome de l'enfant est une maladie caractérisée par une hypertonie oculaire et 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-glaucomateux 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<sup>2,3,5</sup>.

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<sup>6</sup>.

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

Des données sont néanmoins disponibles pour certains collyres de la classe des bêtabloquants (timolol) et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (dorzolamide et brinzolamide). Ces collyres sont souvent utilisés en association, dans la pratique médicale<sup>6</sup>.

La Commission rappelle que 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<sup>9,10</sup>.

Il convient de souligner que XALATAN contient du chlorure de benzalkonium et 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)<sup>2</sup>, l'EMA conclut à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour la population pédiatrique.

### **Place du latanoprost**

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 latanoprost, au même titre que les autres collyres, 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, le latanoprost est un traitement de première intention prescrit au long court au même titre que les autres collyres.

---

<sup>9</sup> Enyedi LB et Freedman SF. Safety and efficacy of brimonidine in children with glaucoma. J AAPOS. 2001 Oct;5 :281-4.

<sup>10</sup> Al-Shahwan S, Al-Torbak AA, Turkmani S et al. Side-effect profile of brimonidine tartrate in children. Ophthalmology 2005;112 : 2143.

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

### 010.1 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 (travoprost) 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 :

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.

Au vu des données disponibles, démontrant la non infériorité de latanoprost 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. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

Il n'est donc pas attendu d'impact de la spécialité XALATAN sur la santé publique dans cette indication.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XALATAN (latanoprost) est important dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.**

**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 et aux posologies de l'AMM.**

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

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 ;

la Commission considère que 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-glaucomeux (travoprost, timolol, dorzolamide et brinzolamide).

## 010.3 Population cible

Le glaucome congénital primitif est une maladie rare qui concernerait en Europe 1/10 000 à 1/20 000 naissances selon les auteurs<sup>2,3,4</sup>. D'après les données publiées par l'INSEE<sup>11</sup>, il y a environ 800 000 naissances/an. Le nombre d'enfants ayant un glaucome congénital serait donc compris entre 80 à 160 par an.

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible pour les autres formes de glaucomes pédiatriques (glaucome congénital secondaire, glaucome secondaire, glaucome juvénile). D'après les caractéristiques des patients inclus dans l'étude clinique A6111137, il y aurait autant de patients ayant un glaucome congénital primitif que de patients ayant une autre forme de glaucomes pédiatriques. On peut donc estimer que le nombre d'enfants ayant un glaucome secondaire serait de 80 à 160 patients par an.

D'après avis d'experts, la population susceptible de recevoir un traitement par latanoprost serait inférieure à 500 enfants/an.

### Estimation

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

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

---

<sup>11</sup> Institut national de la statistique et des études économiques, mesures pour comprendre. [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=NATnon02231](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02231) (consulté en mars 2016)