

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 février 2019

*latanoprost, timolol***XALACOM 50 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution**

B/1, flacon compte-gouttes de 2,5 ml (CIP : 34009 357 602 5 8)

B/3, flacon compte-gouttes de 2,5 ml (CIP : 34009 357 603 1 9)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	<b>S01ED51 (antiglaucomeux et myotiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« 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. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 11/09/2001 Rectificatifs notamment des (cf. 04.2 et annexe) : - 22/06/2017 : modifie les rubriques suivantes du RCP : « 4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi » et « 4.8. Effets indésirables » - 21/09/2018 : modifie les rubriques suivantes du RCP : « 2. Composition qualitative et quantitative », « 4.1. Indications thérapeutiques » et « 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2019 S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmiques S01E Agents antiglaucomateux et myotiques S01ED Agents bêta-bloquants S01ED51 Timolol en association

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31 août 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23 juillet 2014, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de XALACOM 50 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution était important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« 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. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité<sup>1,2</sup> issues de deux méta-analyses:

- une méta-analyse ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des associations à base d'analogues de la prostaglandine/timolol dans la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome. Cette méta-analyse a inclus 9 études cliniques randomisées et a inclus 991 patients. Elle a suggéré l'absence de différence en termes de réduction de la PIO diurne entre les associations latanoprost/timolol et travoprost/timolol et la supériorité en termes de réduction de la PIO diurne de bimatoprost/timolol par rapport à latanoprost/timolol et travoprost/timolol.
- une méta-analyse ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association latanoprost/timolol par rapport à l'association dorzolamide/timolol dans la réduction de la PIO. Cette méta-analyse a inclus 8 études cliniques randomisées et a inclus 841 patients. Elle a suggéré une absence de différence en termes de réduction de la PIO entre les deux associations.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 5 juin 2011 au 4 juin 2014). Au cours de cette période, la kératite herpétique a été ajoutée en tant que risque important identifié.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment en date du 22 juin 2017 et du 21 septembre 2018, concernant les rubriques suivantes (voir annexe) :

- « 2. Composition qualitative et quantitative » : ajout d'une précision sur le caractère d'excipient à effet notoire du chlorure de benzalkonium et des phosphates
- « 4.1. Indications thérapeutiques » : ajout d'une précision sur l'indication de XALACOM chez l'adulte (y compris le sujet âgé)
- « 4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi » : ajout de mises en garde sur les modifications des paupières et des cils
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout des EI oculaires suivants : œdème cystoïde maculaire, œdème palpébral ; réaction cutanée localisée au niveau des paupières ; pseudo-pemphigoïde de la conjonctive oculaire

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### 04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données

---

<sup>1</sup> Lou H, Wang H, Zong Y et al. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015 ; 31 : 1139-47

<sup>2</sup> He M, Wang W, Huang W. Efficacy and tolerability of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013 ; 8 : e83606.

recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité XALACOM est estimé à 129 899.

XALACOM est prescrit dans 59 % des cas par des ophtalmologues et dans 41 % des cas par des médecins généralistes. L'indication principale de prescription est le glaucome (77 % des prescriptions).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le glaucome et l'hypertonie oculaire et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>3,4</sup>).

Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire qui lui est généralement associée. Ce traitement 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 parasymphomimétiques,
- 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 générale 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. Toutefois, les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) en limitent son utilisation.

Dans les cas les plus graves, la chirurgie peut s'imposer dès le diagnostic mais la chirurgie s'adresse généralement aux patients en échec du traitement médicamenteux. 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.

---

<sup>3</sup> European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4ème édition. Juin 2014

<sup>4</sup> Société Française du Glaucome. Recommandations SFG/SGO : Prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert. Consulté le 20/04/2018 : <http://www.leglaucome.fr/2014/recommandations-sfgsfo-prise-en-charge-du-glaucome-primitif-a-angle-ouvert/>

La Commission rappelle que les conservateurs présents dans les collyres peuvent induire, en cas d'administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire<sup>5</sup> et que, de ce fait, les collyres sans conservateur doivent être privilégiés.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 23 juillet 2014, la place de XALACOM 50 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23 juillet 2014 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le glaucome et l'hypertonie oculaire sont des pathologies sévères pouvant entraîner la cécité.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'augmentation de la pression intraoculaire et préventif des complications de la maladie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de deuxième intention après échec d'un collyre bêta-bloquant ou d'un analogue des prostaglandines.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XALACOM 50 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution reste important dans les indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

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

#### ▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>5</sup> EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. 8 déc 2009

## 06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE XALACOM SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM (PRINCIPALES MODIFICATIONS)

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p><b>2. Composition qualitative et quantitative</b></p> <p>Latanoprost.....50 microgrammes            Timolol.....5,00 mg            Sous forme de maléate de timolol.....6,80 mg</p> <p style="text-align: center;">Pour 1 ml.</p> <p><del>Excipient : le chlorure de benzalkonium, 200 microgrammes/ml est utilisé comme conservateur.</del></p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p><b>2. Composition qualitative et quantitative</b></p> <p>Latanoprost.....50 microgrammes            Timolol.....5,00 mg            Sous forme de maléate de timolol.....6,80 mg</p> <p style="text-align: center;">Pour 1 ml.</p> <p>Excipients <b>à effet notoire</b> :</p> <p><u>Chlorure de benzalkonium, 0,2 mg/ml,</u>  <u>Phosphate disodique (E339ii),</u>  <u>Phosphate monosodique monohydraté (E339i) 6,39 mg/ml (contenant un total de 6,3 mg/ml de phosphate).</u></p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b></p> <p>Réduction de la pression intraoculaire (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.</p>	<p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b></p> <p><b>XALACOM est indiqué chez l'adulte (y compris les personnes âgées) dans la</b> réduction de la pression intraoculaire (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.</p>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p> <p><b>Traitement concomitant</b></p> <p>Des interactions du timolol avec d'autres médicaments ont été décrites (voir rubrique 4.5).</p> <p><del>L'utilisation concomitante; de deux bêta-bloquants ou de deux prostaglandines par voie oculaire n'est pas recommandée.</del></p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p> <p><b>Traitement concomitant</b></p> <p>Des interactions du timolol avec d'autres médicaments ont été décrites (voir rubrique 4.5).</p> <p><b>Autres analogues de prostaglandines</b></p> <p>L'utilisation concomitante de deux ou plusieurs prostaglandines, <b>analogues de prostaglandines, ou des dérivés de prostaglandine</b> n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).</p> <p><b>Modifications des paupières et des cils</b></p> <p><b>Une coloration plus foncée de la peau palpébrale, qui peut être réversible, a été</b></p>

rapporté en association avec l'utilisation de latanoprost.  
 Le latanoprost peut modifier progressivement les cils et le duvet palpébral de l'œil traité ; ces modifications incluent une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils ou de poils, et une orientation inadéquate des cils. Les modifications des cils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

**4.8. Effets indésirables**

[...]

Pour le latanoprost :

**Affections oculaires**

Modification des cils et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre), kératite ponctuée superficielle, œdème péri-orbitaire, iritis/uvéïte, œdème maculaire (chez les patients aphaques ou pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou chez les patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire), sécheresse oculaire, kératite, œdème cornéen et ulcération cornéenne, cils mal orientés engendrant parfois une irritation oculaire, kyste irien, photophobie, modifications périorbitaires et palpébrales suite à l'enfoncement du sillon de la paupière.

**4.8. Effets indésirables**

[...]

Pour le latanoprost :

**Tableau 2 répertoriant les effets indésirables : latanoprost**

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections oculaires	Modifications des cils et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils) ; kératite ponctuée, œdème périorbitaire, iritis ; uvéïte ; œdème maculaire, y compris un œdème cystoïde maculaire ; sécheresse oculaire ; kératite ; œdème cornéen ; ulcération cornéenne ; trichiasis ; kyste irien ; photophobie ; modifications périorbitaires et palpébrales suite au creusement du sillon de la paupière ; œdème palpébral ; réaction cutanée localisée au niveau des paupières ; pseudo-pemphigoïde de la conjonctive oculaire <sup>+</sup> ; coloration plus foncée de la peau palpébrale

<sup>+</sup> Potentiellement imputable au conservateur, chlorure de benzalkonium