



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juillet 2011

14 septembre 2011

L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 6 juillet 2011
a fait l'objet d'une audition le 14 septembre 2011

**SAFLUTAN 15 microgrammes/ml, collyre en récipient unidose de 0,3 ml
B/30 (CIP : 415 299-4)**

Laboratoire MSD - CHIBRET

Tafluprost

Code ATC : S01EE05

Liste I

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle) : 28 mars 2011

Motif de la demande : Inscription Sécurité sociale et Collectivités.

1.1. Principe actif

Tafluprost

1.2. Originalité

SAFLUTAN est un nouvel analogue de prostaglandine présenté en récipient unidose sans conservateur.

1.3. Indication

« Réduction de la pression intraoculaire élevée dans le glaucome à angle ouvert et dans l'hypertonie oculaire.

En monothérapie chez les patients :

- pour qui la formulation sans conservateur apporterait un bénéfice
- insuffisamment contrôlés par un traitement de première intention
- intolérants ou présentant une contre-indication au traitement de première intention

En association aux bêtabloquants »

1.4. Posologie

« La dose recommandée est une goutte de SAFLUTAN dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil/des yeux atteint(s), une fois par jour le soir.

La dose ne doit pas excéder une goutte par jour, un usage plus fréquent pouvant diminuer l'efficacité sur la baisse de la pression intraoculaire.

Exclusivement destiné à un usage unique ; un récipient unidose suffit pour traiter les deux yeux. Toute solution non utilisée doit être jetée immédiatement après utilisation.

Patients âgés :

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients âgés.

Enfants et adolescents :

Le tafluprost ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Insuffisance rénale/hépatique :

Le tafluprost n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale/hépatique et doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

Mode d'administration

Pour diminuer le risque de coloration foncée de la paupière, le patient doit essuyer l'excès de solution présent sur la peau. Comme avec tout collyre, il est recommandé de comprimer le sac lacrymal au niveau du canthus interne (point d'occlusion) ou de fermer doucement la paupière après l'instillation. Cela peut diminuer l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, un intervalle d'au moins 5 minutes doit être respecté entre chaque administration. »

2.1. Classement ATC (2011)

S : organes sensoriels
S01 : médicaments ophtalmologiques
S01E : antiglaucomateux et myotiques
S01EE : analogues de prostaglandines
S01EE05 : tafluprost

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparable

Il n'y a pas de collyre à base d'analogue de prostaglandine présenté en récipient unidose sans conservateur ayant la même indication que SAFLUTAN.

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Les médicaments de la classe des prostaglandines sont :

- bimatoprost : LUMIGAN 0,1 mg/ml
- travoprost : TRAVATAN 40 µg/ml
- latanoprost : XALATAN 0,005%

Ces 3 médicaments ont une indication différente de celle de SAFLUTAN : réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert (SMR important).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

2.3.1. Les bêtabloquants en monothérapie :

- bétaxolol : BETOPTIC, BENTOS
- carteolol : CARTEOL, CARTEABAC
- levobunolol : BETAGAN, LEVOBUNOLOL ALCON
- timolol : BETANOL, DIGAOL, GAOPTOL, NYOGEL, OPHTIM, TIMABAC, TIMOCOMOD, TIMOLOL CHAUVIN, TIMOPTOL

2.3.2. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

- brinzolamide : AZOPT
- dorzolamide : TRUSOPT

2.3.3. Les autres substances

- brimodinine : ALPHAGAN, génériques
- apraclonidine : IODIPINE
- pilocarpine : PILO, génériques

2.3.4. Les bêta-bloquants en association

- Avec un alfa-bloquant :
 - brimodinine/timolol COMBIGAN
- Avec un sympathomimétique :
 - pilocarpine/cartéolol CARPILO
 - pilocarpine/timolol PILOBLOQ
- Avec un analogue de prostaglandine :
 - bimatoprost/timolol GANFORT
 - latanoprost/timolol XALACOM
 - travoprost/timolol DUOTRAV
- Avec un inhibiteur de l'anhydrase carbonique :
 - dorzolamide/timolol COSOPT
 - brinzolamide/timolol AZARGA

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité du tafluprost repose sur 3 études de phase III randomisées, en double aveugle, versus comparateur actif ou placebo chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire :

- deux études de non infériorité versus :
 - latanoprost : étude 74458
 - timolol : étude 15-003
- une étude de supériorité ayant comparé l'association timolol/tafluprost à l'association timolol/placebo : étude 74460

Dans ces 3 études, c'est une présentation avec conservateur qui a été utilisée.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni une étude d'équivalence de phase III (étude 77550) en croisé entre le tafluprost avec conservateur et le tafluprost sans conservateur.

3.1.1. Etudes avec tafluprost avec conservateur

- Etude de non infériorité : tafluprost versus latanoprost¹ (étude 74458)

Méthode : étude de non infériorité ayant comparé le tafluprost 0,0015% au latanoprost 0,005% pendant 24 mois. Chaque traitement était administré quotidiennement à raison d'une goutte par œil à 20 h.

Critères d'inclusion : patient ≥ 18 ans ayant une hypertension intraoculaire ou un glaucome à angle ouvert avec une mesure de la pression intraoculaire (PIO) de base sans traitement entre 22 et 34 mmHg dans au moins 1 œil à 8h du matin après une période de « wash-out », un score d'acuité visuelle corrigée d'au moins +0,6 logMAR pour chaque œil.

Critère de jugement principal : baisse de la PIO moyenne diurne après 6 mois de traitement par rapport à la valeur initiale calculée par analyse de covariance sur mesures répétées (RM ANCOVA). Entre les deux yeux, la mesure la plus élevée était retenue. La non-infériorité était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence de réduction de la PIO était inférieure à 1,5 mmHg.

Résultats : l'analyse en per protocole (PP) a porté sur 517 patients, 259 dans le groupe tafluprost et 258 dans le groupe latanoprost.

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques, oculaires et les antécédents de traitements antiglaucomeux des patients étaient similaires dans les deux groupes.

La diminution de la PIO moyenne à 6 mois par rapport à la valeur initiale a été de 8,05 mmHg dans le groupe tafluprost et 9,16 mmHg dans le groupe latanoprost à la mesure de 8 h.

La différence de réduction de la PIO moyenne diurne entre les deux groupes a été de 1,29 mmHg avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance de 1,69 dans la population en PP pour un seuil de non infériorité fixé à 1,5 mmHg. Par conséquent, la non-infériorité du tafluprost par rapport au latanoprost n'a pas été démontrée.

¹ H.Uusitalo. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. Acta Ophthalmol 2010; 88: 12–19

➤ Etude de non-infériorité: tafluprost versus timolol (étude 15-003)

Méthode : étude de non-infériorité ayant comparé le tafluprost 0,0015% au timolol 0,5% pendant 12 mois. Chaque traitement était administré quotidiennement à raison d'une goutte par œil à 20 h pour le tafluprost et une goutte à 8 h et une autre à 20 h pour le timolol.

Critères d'inclusion : patient ≥ 18 ans ayant une hypertonie intraoculaire ou un glaucome à angle ouvert avec une mesure de la PIO de base sans traitement entre 22 et 34 mmHg dans au moins 1 œil à 8 h du matin après une période de « wash-out », un score d'acuité visuelle corrigée d'au moins +0,6 logMAR pour chaque œil.

Critère de jugement principal : baisse de la PIO moyenne diurne après 6 mois de traitement par rapport à la valeur initiale calculée par analyse de covariance sur mesures répétées (RM ANCOVA). Entre les deux yeux, la mesure la plus élevée était retenue. La non-infériorité était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence de réduction de la pression intraoculaire (PIO) était inférieure à 1,5 mmHg.

Résultats : l'analyse en PP porte sur 450 patients, 264 dans le groupe tafluprost et 186 dans le groupe timolol.

La diminution de la PIO moyenne à 6 mois par rapport à la valeur initiale a été de 6,58 mmHg dans le groupe tafluprost et de 6,45 mmHg dans le groupe timolol à la mesure de 8 h.

La différence de réduction de la PIO moyenne diurne entre les deux groupes était de 0,19 mmHg avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance de 0,30 pour un seuil de non-infériorité fixé à 1,5 mmHg. Par conséquent, la non-infériorité du tafluprost par rapport au timolol a été démontrée.

➤ Etude de supériorité : tafluprost/timolol versus timolol/placebo (étude 74460)

Méthode : étude de supériorité ayant comparé les associations tafluprost 0,0015%/timolol 0,5% et timolol 0,5%/placebo pendant 12 semaines. Chaque traitement était administré quotidiennement à raison d'une goutte par œil à 20 h 10 pour le tafluprost et une goutte à 8 h et une autre à 20 h pour le timolol.

Critères d'inclusion : patient ≥ 18 ans ayant une hypertonie intraoculaire ou un glaucome à angle ouvert, naïf de traitement par prostaglandine, avec une mesure de la PIO de base entre 22 et 30 mmHg dans au moins 1 œil à au moins une des mesures diurnes de la visite de base, après 4 semaines de traitement par timolol, un score d'acuité visuelle corrigée d'au moins +0,6 logMAR pour chaque œil.

Critère de jugement principal : baisse de la PIO moyenne diurne après 6 semaines de traitement. Entre les deux yeux, la mesure la plus élevée était retenue. La supériorité de l'association était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence de réduction de la PIO était inférieure à 0 mmHg.

Résultats : analyse en intention de traiter (ITT)

Au total, 191 patients ont été inclus, 93 dans le groupe tafluprost/timolol et 88 dans le groupe timolol/placebo.

La diminution de la PIO moyenne à 6 semaines par rapport à la valeur initiale a été de 5,49 mmHg dans le groupe tafluprost/timolol et de 4,01 mmHg dans le groupe timolol/placebo à la mesure de 8 h.

La différence de réduction de la PIO moyenne diurne entre les deux traitements a été de - 1,49 mmHg avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance de -0,66 pour une limite fixée à 0 mmHg. La supériorité de l'association tafluprost/timolol par rapport au timolol seul a été démontrée.

3.1.2. Etude croisée comparant le tafluprost sans conservateur au tafluprost avec conservateur (étude 77550)

Méthode : étude de phase III d'équivalence, randomisée, croisée, en simple aveugle (investigateur), ayant comparé l'efficacité du tafluprost sans conservateur au tafluprost avec conservateur pendant 4 semaines.. Le traitement était administré quotidiennement à raison d'une goutte par œil à 20h. Un « wash-out » d'au moins 4 semaines a eu lieu avant chacune des 2 périodes de traitement.

Critères d'inclusion : patient \geq 18 ans ayant une hypertension intraoculaire ou un glaucome à angle ouvert connu comme répondeur (documenté) à un traitement par prostaglandine en collyre, avec une mesure de la PIO de base entre 22 et 34 mmHg dans au moins 1 œil à au moins une des mesures diurnes de la visite après « wash-out », un score d'acuité visuelle corrigée d'au moins +0,6 logMAR pour chaque œil.

Critère de jugement principal : Baisse de la PIO diurne à 4 semaines de traitement. Entre les deux yeux, la mesure la plus élevée était retenue. L'équivalence était établie si l'intervalle de confiance de la différence de réduction de la PIO était compris dans l'intervalle [-1,5 ; 1,5] mmHg.

Résultats : analyse en ITT

Au total, 43 patients ont été inclus.

A 4 semaines, la différence de réduction de la PIO était de 0,01 mmHg avec un intervalle de confiance de [-0,46 ; 0,49] dans la population en ITT pour une limite située dans l'intervalle de confiance suivant [-1,5 ; 1,5] mmHg. L'équivalence entre tafluprost sans conservateur et le tafluprost avec conservateur a été établie.

La courte durée de cette étude et le faible nombre de patients inclus incite à la prudence quant à l'interprétation de ses résultats.

3.2. Tolérance

3.2.1. Tolérance dans les études cliniques

➤ Etude 74458

Pendant 24 mois, 176/264 (66,7%) patients ont eu un événement indésirable dans le groupe tafluprost avec conservateur et 162/264 (61,4%) dans le groupe latanoprost avec conservateur. Un total de 400 événements indésirables oculaires ont été déclarés par 127 (48,1%) patients dans le groupe tafluprost et 286 par 117 (44,3%) patients dans le groupe latanoprost.

Les effets indésirables oculaires les plus fréquents ont été les suivants (tafluprost vs latanoprost) :

- croissance des cils : 6,4% vs 4,2%
- irritation oculaire : 5,3% vs 5,3%
- décoloration des cils : 4,8% vs 3,8%
- douleur oculaire : 5,6% vs 2,7%
- hyperhémie oculaire : 5,3% vs 2,7%

Les événements indésirables non oculaires ont été rapportés chez 50,4% des patients dans le groupe tafluprost et 43,2% des patients dans le groupe latanoprost et reliés au traitement chez 8 et 7% d'entre eux. Aucune précision concernant le détail de ces événements indésirables n'est disponible.

➤ Etude 15-003

A 6 mois, 192/267 (71,9%) patients ont eu un événement indésirable dans le groupe tafluprost avec conservateur et 122/191 (63,9%) dans le groupe timolol avec conservateur :

- oculaires : 45,3% versus 40,8%
- non oculaires : 58,4% versus 49,7%.

Les événements indésirables oculaires les plus fréquents et liés au traitement tafluprost vs timolol ont été :

- hyperhémie oculaire : 11,6% vs 5,2%
- irritation oculaire : 6,4% vs 7,3%
- douleur oculaire : 5,6% vs 7,3%
- prurit oculaire : 6,4% vs 2,1%

Les céphalées ont été l'événement indésirable non oculaire relié au traitement le plus fréquent : 4,1% dans le groupe tafluprost et 1% dans le groupe timolol.

➤ Etude 74460

Pendant 6 semaines, 78 événements indésirables ont été déclarés chez 43/96 (44,8%) patients dans le groupe tafluprost/timolol et 31/89 (34,8%) dans le groupe timolol/placebo. Les traitements tafluprost et timolol contenaient un conservateur. La quasi-totalité de ces événements indésirables (71) étaient oculaires et sont survenus chez 40/96 (41,7%) patients du groupe timolol/tafluprost et 26/89 (29,2%) du groupe timolol/placebo.

Les événements indésirables oculaires les plus fréquents ont été une hyperhémie conjonctivale et un prurit oculaire chez 14,6% des patients dans le groupe timolol/tafluprost pour chacun des symptômes et 9% et 0 % respectivement dans le groupe timolol/placebo.

➤ Etude 77550

Pendant 4 semaines, 21 événements indésirables ont été déclarés chez 11/43 (25,6%) patients du groupe tafluprost sans conservateur et chez 7/42 (16,7%) patients du groupe tafluprost avec conservateur. La quasi-totalité de ces événements indésirables (20) étaient oculaires.

L'événement indésirable oculaire le plus fréquent et relié au tafluprost a été une hyperhémie conjonctivale chez 6/43 (14%) des patients dans le groupe tafluprost sans conservateur et 2/42 (4,8%) dans le groupe avec conservateur.

La courte durée de cette étude invite à la prudence quant à l'interprétation de ces résultats.

➤ Etude tafluprost en relais du latanoprost²

L'objectif principal de cette étude était l'évaluation de la tolérance du tafluprost 0,0015% sans conservateur pendant 12 semaines chez des patients intolérants au latanoprost avec conservateur.

Il s'agit d'une étude non comparative.

Les critères d'inclusion étaient : patient ayant un glaucome ou une hypertension oculaire, traité par latanoprost depuis au moins 6 mois, ayant au moins deux symptômes oculaires ou un symptôme et un signe d'irritation/inflammation de la surface oculaire. Les signes et symptômes oculaires ont été mesurés par l'investigateur ou déclarés par le patient

Dans cette étude, après 12 semaines de traitement par tafluprost sans conservateur, l'ensemble des symptômes et signes oculaires de mauvaise tolérance ont diminué significativement, notamment l'hyperhémie oculaire, symptôme d'intolérance aux prostaglandines le plus fréquemment rapporté.

La PIO initiale sous latanoprost était de $16,8 \pm 2,5$ mmHg. Après 12 semaines de traitement avec le tafluprost en relais du latanoprost, elle a été de $16,4 \pm 2,7$ mmHg (critère de jugement secondaire).

² H.Uusitalo et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. Acta Ophthalmol 2010; 88: 329–336

Tableau 1 : signes et symptômes d'intolérance oculaire sous latanoprost et après 12 semaines sous tafluprost

Symptômes ou signes oculaires n (%)	Valeur basale Sous latanoprost (avec conservateur) N=158	Semaine 12 Sous tafluprost (sans conservateur) N=155
Irritation, brûlure, picotements	89 (56,3)	44 (28,4)*
Sensation de corps étranger dans les yeux	78 (49,4)	42 (27,1)*
Larmoiement	87 (55,1)	42 (27,1)*
Démangeaison	74 (46,8)	41 (26,5)*
Sensation d'œil sec	102 (64,6)	61 (39,4)*
Temps de rupture (fBUT)***	150 (94,9)	111 (71,6)*
Coloration de la cornée à la fluorescéine	129 (81,6)	63 (40,6)*
Coloration de la conjonctive à la fluorescéine	133 (84,2)	67 (43,2)*
Blépharite	95 (60,1)	63 (40,6)*
Hyperémie conjonctivale	133 (84,2)	93 (60,0)*
Test de Schirmer – sécrétion lacrymale	113 (71,5)	92 (59,4)**

* p < 0,001

** p = 0,003

*** « fluorescein break up time »

Ces résultats sont à interpréter avec prudence dans la mesure où il s'agit d'une étude non comparative, sans distinction d'un critère principal de jugement.

➤ Etude tafluprost en relais d'analogues de prostaglandines³

Cette étude est une analyse de sous groupe d'une étude en ouvert, non comparative, ayant recruté des patients très hétérogènes, sans critère de changement de traitement. En raison de ces faiblesses méthodologiques, les résultats ne sont pas présentés.

3.2.2. RCP

Le RCP fait mention d'autres effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$) que ceux mentionnés ci-dessus : érythème des paupières, vision trouble, pigmentation des paupières, écoulement oculaire, baisse de l'acuité visuelle, photophobie, œdèmes des paupières, hyperpigmentation de l'iris.

3.2.3. Données de pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance disponibles (4 PSUR) couvrant la période du 30 avril 2008 au 29 avril 2009 n'ont pas mis en évidence de signal particulier. Ces PSUR regroupent les effets indésirables du tafluprost avec et sans conservateur.

³ Hommer A, Kimmich F. Switching patients from a preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. Clin Ophthalmol. 2011; 5: 623–31

3.3. Conclusion

L'efficacité en termes de réduction de la PIO et la tolérance du tafluprost ont été évaluées dans 4 études randomisées, chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

En monothérapie :

- dans une étude ayant inclus 517 patients, après 6 mois de traitement, la non-infériorité du tafluprost avec conservateur par rapport au latanoprost avec conservateur n'a pas été démontrée pour réduire la PIO.
- dans une étude ayant inclus 450 patients, après 12 mois de traitement, le tafluprost avec conservateur a été non-inférieur au timolol avec conservateur pour réduire la PIO.
- dans une étude croisée ayant inclus 43 patients, l'équivalence pour réduire la PIO a été démontrée entre le tafluprost avec et sans conservateur. Cependant, ce résultat est à nuancer en raison de la très courte durée d'évaluation (4 semaines).

En bithérapie, dans une étude de supériorité ayant inclus 191 patients, le tafluprost avec conservateur associé au timolol a été supérieur au timolol associé au placebo de tafluprost pour réduire la PIO.

Les études en monothérapie ne permettent pas d'évaluer la tolérance du SAFLUTAN qui est une formulation sans conservateur. En effet les 2 premières ont étudié le tafluprost avec conservateur et la 3^{ème} a été réalisée sur 2 périodes trop courtes de 4 semaines. Les effets indésirables observés dans ces études étaient en accord avec les mentions du RCP.

Dans une étude chez des patients intolérants au latanoprost, les manifestations d'intolérance ont été réduites après 12 semaines de tafluprost sans conservateur. Cependant, la courte durée de l'étude (12 semaines), l'absence d'un critère de jugement principal et le caractère non comparatif de cette étude limitent la portée de ses résultats.

Aucune étude méthodologiquement recevable n'a été réalisée dans une population de patients identifiée comme étant intolérante aux conservateurs.

4.1. Service médical rendu

Le glaucome est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.

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

Intérêt de santé publique :

Le glaucome, dans sa forme terminale, est la première cause de cécité «totale» en France (Groupe technique National de Définition des Objectifs de santé publique, avril 2003).

De par son retentissement sur l'activité lié au handicap visuel et sur la qualité de la vie, le fardeau en termes de santé publique représenté par le glaucome est considéré comme modéré.

Réduire la fréquence des troubles de la vision, assurer un dépistage et une prise en charge précoce, et prévenir les limitations fonctionnelles et restrictions d'activités associées et leurs conséquences constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Objectif 68 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Toutefois, au vu des données limitées disponibles sur la tolérance du tafluprost sans conservateur, et en absence de démonstration d'une amélioration de l'observance, il est difficile de présumer d'un impact supplémentaire de la spécialité SAFLUTAN en termes de morbidité et de qualité de vie.

En conséquence, Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Aucune étude méthodologiquement recevable du tafluprost sans conservateur (formulation de SAFLUTAN) chez les patients correspondant aux indications de l'AMM n'a été présentée, en particulier chez les patients intolérants aux conservateurs. Le tafluprost avec conservateur, n'a pas montré de non-infériorité par rapport à un autre analogue de prostaglandine, le latanoprost, mais par rapport à un bêtabloquant, le timolol. Du fait des faiblesses méthodologiques des études disponibles, l'amélioration de la tolérance oculaire du SAFLUTAN n'a pas été démontrée ni par rapport aux autres analogues de prostaglandine ni par rapport au tafluprost avec conservateur.

Par conséquent, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est mal établi.

En l'état actuel des données, la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est **insuffisant** pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Population cible

Sans objet

4.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics