

AVIS DE LA COMMISSION

19 février 2003

**XALATAN 0,005 POUR CENT , collyre en solution
(flacon 5 ml)**

Laboratoires PHARMACIA

Latanoprost

Liste I

Date de l'AMM : 24 juillet 1997

Rectificatif : 19 septembre 2002 (extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans le cadre du passage en première intention.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Latanoprost

1.2. Indication(s)

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

1.3. Posologie

Posologie recommandée chez les adultes (y compris le sujet âgé) :

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

L'effet optimal est obtenu quand Xalatan est administré le soir.

La posologie de Xalatan ne doit pas dépasser 1 instillation par jour, en effet, il a été montré qu'une fréquence d'administration supérieure diminue l'effet hypotenseur sur la pression intraoculaire.

Enfants :

La tolérance et l'efficacité de Xalatan chez l'enfant n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de Xalatan n'est pas recommandée chez les enfants.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (version 2002-1)

S	:	Organes sensoriels
01	:	Médicaments ophtalmologiques
E	:	Antiglaucomeux et myotiques
X	:	Autres Antiglaucomeux
03	:	Latanoprost

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Antiglaucomateux utilisés en première intention c'est-à-dire les collyres ou gels ophtalmiques renfermant un bêta-bloquant :

- betaxolol : BETOPTIC 0,25%, récipient unidose
BETOPTIC 0,25% 0,5%
- béfunolol : BENTOS 0,25% 0,5%
- cartéolol : CARTEABAK 1 % et 2 % (sans conservateur)
CARTEOL 0,5 %, 1% et 2 %
CARTEOL 1% et 2 % unidoses
CARTEOL LP 1 % et 2 %
- lévobunolol : BETAGAN 0,5%, récipient unidose
BETAGAN 0,1% 0,5%
LEVOBUNOLOL ALCON 0,5%
- métipranolol : BETANOL 0,1% 0,3% 0,6%
- timolol : DIGAOL 0,25 % et 0,5 %, récipient unidose
GAOPTOL 0,25% et 0,5 %, récipient unidose
NYOGEL 0,10%, gel ophtalmique
OPHTIM 0,25 %, 0,5 %, récipient unidose
TIMABAK 0,10 %, 0,25 %, 0,5 % (sans conservateur)
TIMOCOMOD 0,25 %, 0,5 %, flacon avec pompe "airless" (sans conservateur)
TIMOLOL CHAUVIN 0,25 % et 0,5 %
TIMOPTOL 0,10 % et ses génériques
TIMOPTOL 0,25 % et ses génériques
TIMOPTOL 0,50 % et ses génériques
TIMOPTOL LP 0,25 % et 0,5 %
TIMOPTOL 0,10 %, 0,25 % et 0,50 % Ocumeter Plus

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :
TIMOPTOL

Le plus économique en coût de traitement :
TIMOLOL G GAM 0,1 % (générique de TIMOPTOL 0,10 %)

Le dernier inscrit :
CARTEOL LP 1% et 2% (JO du 14 juin 2002)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des collyres antiglaucomateux.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Les études fournies dans le dossier confirment l'efficacité supérieure de XALATAN versus timolol sur la baisse de la pression intra-oculaire diurne.

3.2. Effets indésirables

Le dossier est constitué :

- des résultats d'une **étude de suivi sur 5 ans** (3 ans + extension de 2 ans): étude multicentrique, ouverte chez des patients âgés de plus de 18 ans déjà traités par un antiglaucomateux.

Dans la phase initiale, 519 patients ont été inclus, 435 ont terminé l'étude ; dans la phase d'extension, 380 patients inclus, 344 ont terminé la phase d'extension.

Les patients étaient traités par XALATAN 1 goutte 1 fois/jour en addition au traitement antiglaucomateux en cours.

Critères de jugement principal : pigmentation irienne détectée par photographies successives (IRIS system) et comparaison avec l'image de départ.

Critère de jugement secondaire : comparaison de la pression intra-oculaire entre les groupes de patients ayant ou non une augmentation de la pigmentation irienne.

- des résultats d'une **étude internationale de surveillance post-commercialisation sur 5 ans** : étude randomisée, menée en ouvert chez 5 849 patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire : 3 934 patients étaient traités par XALATAN après un changement de traitement et 1 915 étaient traités par les traitements habituels (monothérapies ou associations).

- de résultats d'« études spécifiques » ponctuelles.

3.2.1 Pigmentation irienne

Etude de suivi sur 5 ans de la pigmentation irienne (cf. 3.2.) :

Résultats des 380 patients entrés dans la phase d'extension :

- Survenue d'une pigmentation irienne chez 127 patients (33 %) : majoritairement chez des patients à iris de couleur mixte
- La pigmentation irienne augmente les 3 premières années puis se stabilise :
 - . 88 % la 1^{ère} année
 - . 41 % la 2^{ème} année
 - . 24 % la 3^{ème} année
 - . 3,4 % la 4^{ème} année
 - . 0 % la 5^{ème} année
- Entre les patients ayant une modification de la pigmentation irienne et ceux n'en ayant pas :
 - . aucune différence sur la réduction de la pression intraoculaire
 - . aucune différence sur la survenue d'effets indésirables oculaires.

Etude de la réversibilité de la pigmentation irienne à l'arrêt du traitement :

Suivi sur 5 ans de 79 patients sortis d'études de phase III pour augmentation ou suspicion d'augmentation de la pigmentation irienne : la pigmentation irienne est restée stable pendant les 5 ans suivant l'arrêt du traitement par XALATAN.

Etude internationale de surveillance post-commercialisation sur 5 ans :

L'analyse intermédiaire à 1 an montre que 4 % (184 sur 3934) des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne (examen clinique uniquement). Aucun effet indésirable grave imputable au traitement n'est survenu chez ces patients.

Morphologie et histologie de l'iris en cas de pigmentation irienne :

- Une étude randomisée chez 20 patients devant subir une trabéculéctomie unilatérale, répartis dans deux groupes : XALATAN ou autre traitement (sauf prostaglandines) pendant 3 mois précédant la chirurgie. Prélèvement lors de la chirurgie.
- Une étude chez 17 patients devant subir une trabéculéctomie bilatérale. Prélèvement lors de la chirurgie du 1^{er} œil puis traitement pendant 6 mois par XALATAN et prélèvement lors de la chirurgie du 2^{ème} œil.

Résultats : absence de signes pathologiques, dégénératifs, inflammatoires dans les groupes d'yeux qu'ils soient traités par XALATAN ou par des traitements habituels.

3.2.2 Œdème maculaire cystoïde (OMC)

- Dans l'étude de suivi sur 5 ans (3 ans + extension de 2 ans) (cf. 3.2.) :

Résultats sur les 519 patients inclus : 5 cas d'OMC dont 1 imputable au traitement par XALATAN. Le patient avait au moins 2 facteurs de risque. L'épisode a été suivi d'une guérison sans séquelles après arrêt du traitement.

- Dans l'étude internationale de surveillance post-commercialisation sur 5 ans :

(5 849 patients dont 3 934 traités par XALATAN et 1 915 par un autre traitement)

Au cours de la 1^{ère} année, 30 cas d'OMC rapportés dont :

- 22/3 934 (0,6 %) dans le groupe XALATAN, dont 18 avaient au moins un facteur de risque.
- 8/1 915 (0,4 %) dans le groupe « autre traitement », dont 5 avaient au moins un facteur de risque

Les patients ont guéri sans séquelles après l'arrêt du traitement.

3.2.3 Effets sur la cornée

- Une étude chez 369 patients suivis sur 1 an dont 127 traités par le latanoprost, 126 par le timolol et 116 avec une combinaison fixe latanoprost/timolol.

Pas de différence entre les groupes latanoprost et timolol sur la densité des cellules endothéliales et sur l'épaisseur cornéenne.

- Dans l'étude internationale de surveillance post-commercialisation sur 5 ans :

5 849 patients dont 3 934 traités par XALATAN et 1 915 par un autre traitement.

Au cours de la 1^{ère} année, 64 cas d'érosions cornéennes rapportées dont :

- 48/3 934 (1,2 %) dans le groupe XALATAN, dont 17 avaient au moins un facteur de risque
- 16/1 915 (0,8 %) dans le groupe « autre traitement », dont 5 avaient au moins un facteur de risque.

3.2.4 Uvéites/iritis

- Dans l'étude de suivi sur 5 ans (3 ans + extension de 2 ans) (cf. 3.2.) :

Résultats sur les 519 patients inclus : 5 cas d'uvéite et 1 cas d'iritis, 6/519 (1,2 %).

1 cas d'uvéite et le cas d'iritis sont survenus après chirurgie de la cataracte.

Aucun cas possiblement relié au traitement.

- Dans l'étude internationale de surveillance post-commercialisation sur 5 ans :

5 849 patients dont 3 934 traités par XALATAN et 1 915 par un autre traitement.

Au cours de la 1^{ère} année, 47 cas d'uvéites/iritis rapportés dont :

- 34/3 934 (0,9 %) dans le groupe XALATAN, dont 21 avaient au moins un facteur de risque
- 13/1 915 (0,7 %) dans le groupe « autre traitement », dont 10 avaient au moins un facteur de risque

3.2.5 Données de pharmacovigilance

Au 5 décembre 2002, 39 notifications pour lesquelles le rôle du XALATAN ne peut être exclu ont été recensées dans la base nationale de pharmacovigilance. Les effets indésirables sont le plus souvent non graves (77 %) et d'évolution favorable. La plupart des effets indésirables notifiés sont listés dans le résumé des caractéristiques du produit, notamment les atteintes oculaires, les réactions cutanées et les dyspnées. Les effets indésirables enregistrés dans la base de pharmacovigilance ne mettent pas en évidence de problèmes particuliers, que ce soit en terme de nouveauté ou d'augmentation d'incidence.

Il en est de même pour la base de données du laboratoire qui enregistre à ce jour 99 observations.

3.3. Conclusion

L'augmentation de la pigmentation irienne apparaît principalement au cours de la 1^{ère} année de traitement et se stabilise après 3 ans. Elle ne paraît pas réversible.

Le suivi à long terme (jusqu'à 5 ans) de l'augmentation de la pigmentation irienne n'a pas mis en évidence d'autres effets secondaires associés (dispersion éventuelle en chambre antérieure ou modifications morphologiques ou histologiques de l'iris).

L'augmentation de la pigmentation irienne n'a pas eu de conséquences sur l'efficacité du traitement en terme de baisse de la pression intraoculaire.

Les autres effets indésirables (OMC, uvéites, iritis et modifications de la cornée) étaient comparables entre les patients traités par XALATAN ou ceux recevant un autre traitement. Leur survenue était le plus souvent associée à des facteurs de risques et leur évolution était favorable.

Les résultats des études fournies concordent avec les données de pharmacovigilance.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie.

Cette spécialité 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 des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par XALATAN 0,005 POUR CENT, collyre en solution est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Le passage en première intention ne modifie pas l'ASMR (niveau II) obtenue précédemment versus les bêtabloquants (avis du 8 octobre 1997).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les collyres bêtabloquants représentent le traitement habituel du glaucome en première intention.

XALATAN peut également être utilisé en première intention.

4.4. Population cible

La prévalence du glaucome est d'environ 2% dans la population âgée de 40 ans et plus soit environ 540.000 personnes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

Conditionnement : Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %