



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 juin 2006

DUOTRAV 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution
Flacon de 2,5 ml (CIP : 375 749-4)

Laboratoires ALCON FRANCE

Travoprost, timolol

liste I

Date de l'AMM européenne : 24/04/2006

Date du rectificatif d' AMM :

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Travoprost, timolol

1.2. Originalité

DUOTRAV ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

1.3. Indications

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 des prostaglandines administrés localement.

1.4. Posologie

Utilisation chez les adultes et les sujets âgés

La posologie est d'une goutte de DUOTRAV dans le cul de sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s) une fois par jour, le matin ou le soir. Il doit être administré tous les jours à la même heure.

Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après l'administration est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des traitements administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des réactions indésirables systémiques.

En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes (voir section 4.5 du RCP).

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s).

En cas de remplacement d'un autre traitement antiglaucomeux ophtalmique par DUOTRAV, interrompre l'autre médicament et commencer DUOTRAV le jour suivant.

Utilisation chez les enfants

L'efficacité et la tolérance de DUOTRAV chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles.

Utilisation chez les insuffisants hépatiques et rénaux

Aucune étude n'a été effectuée avec DUOTRAV ou avec timolol 5mg/ml collyre chez les insuffisants hépatiques ou rénaux.

Travoprost 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.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

S	Organes sensoriels
S01	Médicaments ophtalmologiques
S01E	Antiglaucomeux et myotiques
S01ED	Agents bêta-bloquants
S01ED51	Timolol, association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Associations fixes contenant un bêta-bloquant et une prostaglandine :

Timolol, latanoprost : XALACOM

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres collyres antiglaucomeux utilisés en monothérapie ou en association (associations fixes ou non) : bêta-bloquants, parasympathomimétiques (pilocarpine), sympathomimétiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, prostaglandines.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 3 études à l'appui de la demande : une étude pivot comparant DUOTRAV à XALACOM (latanoprost, timolol) et 3 études complémentaires, l'une ayant comparé l'association travoprost/timolol à chacun des composants de l'association et les 2 autres ayant comparé l'association travoprost/timolol à l'administration conjointe des composants de l'association présentés individuellement¹.

Seules les études ayant comparé l'association travoprost/timolol à l'administration conjointe des composants de l'association présentés individuellement (études C-01-70 et C-02-41) et l'étude pivot versus XALACOM (étude C-02-28) sont décrites ci-après.

¹ Voir EPAR sur www.emea.eu.int

Comparaison de DUOTRAV à l'administration conjointe de travoprost et de timolol présentés individuellement

	Etude C-01-70	Etude C-02-41
Objectif principal	Montrer que DUOTRAV est non-inférieur à l'administration conjointe de travoprost et de timolol présentés individuellement	
Méthode	Etude randomisée, contrôlée, double-aveugle	
Patients	Hypertonie intra-oculaire et glaucome chronique à angle ouvert avec PIO>22 mmHg à 8 heures	
Nombre de patients randomisés	316	403
Traitements	• DUOTRAV : 1goutte le matin • Timolol + travoprost : 1goutte le matin + 1 goutte le soir	• DUOTRAV : 1goutte le matin • Timolol + travoprost : 1goutte le matin + 1 goutte le soir • Groupe témoin : timolol 1 goutte 2x/j
Durée	3 mois	
Critère de jugement	Pression intraoculaire (PIO) mesurée à 8h, 10h et 16h (moyenne de 3 mesures à chaque temps de mesure) Visites à 2 semaines, 6 semaines et 3 mois Test de non-infériorité : la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les groupes devait être inférieure 1,5 mmHg pour considérer DUOTRAV non-inférieur à l'administration conjointe de travoprost et timolol.	
Résultats	Sur l'ensemble des visites et des temps de mesure (8h, 10h et 16h), les différences de réduction de la PIO entre les groupes allaient de 0,1 à 1,1 mmHg. La non-infériorité a été montrée pour 6 mesures sur les 9 réalisées. Dans les autres cas, les résultats étaient proches de la non-infériorité (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% des différences entre les groupes toujours ≤1,7 mmHg)	Sur l'ensemble des visites et des temps de mesure (8h, 10h et 16h), les différences de réduction de la PIO entre les groupes allaient de 0,3 à 1,1 mmHg. La non-infériorité a été montrée pour 6 mesures sur les 9 réalisées. Dans les autres cas, les résultats étaient proches de la non-infériorité (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% des différences entre les groupes toujours ≤1,8 mmHg)

Conclusion :

Bien que la non-infériorité entre DUOTRAV et l'administration conjointe de travoprost et timolol n'ait pas été strictement démontrée pour l'ensemble des mesures de la PIO, ces traitements ont eu, globalement, un effet comparable sur la baisse de la PIO.

Comparaison des associations travoprost/timolol et latanoprost/timolol (étude C-02-28) :

Objectif de l'étude : comparer l'efficacité et la tolérance des 2 associations.

Méthodologie : étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique.

Critères d'inclusion : patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert et présentant une réponse insuffisante aux autres traitements antiglaucomateux locaux. PIO à l'inclusion >24 mmHg à 9 h et >21 mmHg à 11 h et 16 h.

Groupes de traitement :

- association travoprost/timolol (n=204) : 1 goutte dans le ou les yeux atteints 1x/j à 9 h
- association latanoprost/timolol (n=204) : 1 goutte dans le ou les yeux atteints 1x/j à 9 h

Critère de jugement principal : PIO moyenne de 3 mesures réalisées à 9 h, 11 h et 16 h après 12 mois de traitement.

Test de non-infériorité : l'association travoprost/timolol était considérée comme non-inférieure à l'association latanoprost/timolol si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de PIO entre les traitements était inférieure à +1,5 mmHg.

Durée de l'étude : 12 mois

Résultats :

Résultats sur la population en *per protocole* :

PIO moyenne (mmHg)	Travoprost/timolol	Latanoprost/timolol	Différence Travoprost/timolol – Latanoprost/timolol IC à 95%
PIO initiale	27.0	27.3	-0,2 [-0,9 ; 0,5]
PIO à 12 mois (9h)	17.5	18.1	-0,6 [-1,3 ; 0,2]
PIO à 12 mois (11h)	17,1	17,5	-0,4 [-1,2 ; 0,3]
PIO à 12 mois (16h)	16,8	17,1	-0,3 [-1,1 ; 0,4]

Conclusion :

Après 12 mois de traitement, quel que soit le temps de mesure de la PIO (9h, 11h ou 16h), l'association travoprost/timolol s'est montrée non-inférieure à l'association latanoprost/timolol.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Au cours des essais cliniques, l'effet indésirable le plus fréquent a été une hyperémie oculaire (15%).

Les autres effets indésirables fréquents (>1/100 à <1/10) liés au traitement ont été : atteintes oculaires à type d'irritation, douleur oculaire, photophobie, poussée de cil, nervosité, étourdissements, maux de tête, fréquence cardiaque irrégulière ou ralentissement de la fréquence cardiaque, augmentation ou diminution de la pression artérielle, bronchospasme, urticaire, hyperpigmentation de la peau (péri-oculaire), douleurs aux extrémités.

3.3. Conclusion

Dans 2 études randomisées (316 et 403 patients), en double-aveugle, d'une durée de 3 mois, DUOTRAV (1x/j) a eu une efficacité comparable à celle de l'administration conjointe de travoprost (1x/j) et de timolol (1x/j) présentés individuellement, sur la réduction de la PIO chez des patients ayant une hypertension oculaire ou un glaucome chronique à angle ouvert (PIO>22 mmHg à 8 heures).

Dans une étude randomisée, en double-aveugle d'une durée de 12 mois, réalisée sur 408 patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (PIO >24 mmHg à 9 h et >21 mmHg à 11 h et 16 h), DUOTRAV (travoprost/timolol) s'est montré non-inférieur (seuil de non-infériorité de 1,5 mmHg) au XALACOM (latanoprost/timolol), quel que soit le temps de mesure de la PIO (9h, 11h ou 16h).

L'effet indésirable le plus fréquent a été une hyperémie oculaire (15%).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le glaucome est une affection sévère pouvant entraîner la cécité.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de la maladie.

Intérêt de santé publique :

Le glaucome chronique à angle ouvert et l'hypertension intraoculaire sont des situations cliniques qui constituent un fardeau de santé publique modéré y compris pour la sous-population de patients concernés (nécessitant un traitement de seconde intention).

Améliorer la prise en charge de l'hypertension intraoculaire et du glaucome fait partie des objectifs du GTNDO² et constitue donc un besoin important de santé publique. Toutefois, pour cette spécialité, association fixe de deux traitements antiglaucomeux existants, il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité par rapport à l'administration conjointe de ces deux traitements en raison notamment de l'absence de donnée démontrant une amélioration de l'observance avec DUOTRAV. Cette spécialité n'apporte donc pas de réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité DUOTRAV.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques. Ce médicament est un médicament de seconde intention.

Le service médical rendu par DUOTRAV est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

DUOTRAV (association fixe travoprost/timolol) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique du glaucome chronique à angle ouvert :

Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire qui lui est généralement associée. Hormis les cas les plus graves où la chirurgie s'impose dès le diagnostic fait, la thérapeutique est d'abord médicale.

Dans la majorité des cas, le traitement chirurgical tire ses indications de l'échec du traitement médical. Cependant, 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, avant d'envisager la chirurgie.

Le traitement médical est généralement 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.

² GTNDO : Groupe Technique de définition des Objectifs (Direction générale de la santé)

De nombreux médicaments sont disponibles, sous forme locale ou générale, agissant selon des mécanismes différents :

- diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse :
 - bêta-bloquants,
 - agonistes alpha-2 adrénergiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénaliniques,
 - myotiques et parasymphomimétiques,
 - prostaglandines.

Les collyres bêta-bloquants et les analogues de prostaglandines peuvent être prescrits en première intention.

Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants sans dépasser, en règle, une trithérapie.

Dans le cadre d'une bithérapie, les analogues de prostaglandines et les bêta-bloquants peuvent être associés si l'un ou l'autre se sont révélés inefficaces en monothérapie de première intention.

Les autres collyres hypotonisants sont prescrits :

- soit en première intention, en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêta-bloquants et aux analogues de prostaglandines ;
- soit en deuxième intention, en monothérapie ou en association aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines lorsque ceux-ci n'ont pas eu une efficacité suffisante.

Dans certains cas non jugulables par un traitement topique, ce dernier peut être associé à l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, par voie générale. En effet, les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) en limitent son utilisation.

4.4. Population cible

La population cible est définie par les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement.

On estime à 650.000 le nombre de patients traités pour un glaucome soit 2% des français âgés de plus de 40 ans et environ 400 000 le nombre de patients atteints de glaucome méconnu de fait de l'absence de signe fonctionnel évocateur avant un stade très tardif. (source GTNDO – avril 2003).

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer le nombre de patients relevant des indications de DUOTRAV telles que définies dans l'AMM. Selon les données de prescription (IMS), environ 22% des patients atteints de glaucome seraient traités par une monothérapie de seconde intention et 30% à 40% par une association comportant un bêta-bloquant.

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 dans les indication et posologie de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%