



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 juin 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 25 juillet 2001 par arrêté du 16 novembre 2001

TIMOPTOL L.P. 0,25 %, collyre en solution
1 flacon de 2,5 ml (CIP: 337 339-7)

TIMOPTOL L.P. 0,50 %, collyre en solution
1 flacon de 2,5 ml (CIP: 337 340-5)

MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

maléate de timolol

liste I

Date de l'AMM :

TIMOPTOL 0,10 %, collyre en solution - 03/08/1978

TIMOPTOL 0,25 %, collyre en solution - 03/08/1978

TIMOPTOL 0,50 %, collyre en solution - 03/08/1978

TIMOPTOL L.P. 0,25 %, collyre en solution - 12/04/1994

TIMOPTOL L.P. 0,50 %, collyre en solution - 12/04/1994

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint de :

TIMOPTOL 0,10 %, collyre en solution 1 flacon de 3 ml (CIP: 322 430-3)

TIMOPTOL 0,25 %, collyre en solution 1 flacon de 3 ml (CIP: 322 432-6)

TIMOPTOL 0,50 %, collyre en solution 1 flacon de 3 ml (CIP: 322 429-5)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

timolol (maléate de)

1.2. Indications

- Hypertonie intra-oculaire
- Glaucome chronique à angle ouvert

1.3. Posologie

TIMOPTOL 0,10%, 0,25% et 0,50%

Il est recommandé de débuter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de TIMOPTOL 0,25 % 2 fois par jour.

En cas d'efficacité insuffisante, la concentration supérieure sera utilisée à raison d'une goutte de TIMOPTOL 0,50% deux fois par jour dans l'œil malade.

Chez une petite proportion de patients, une goutte deux fois par jour de TIMOPTOL 0,10% en collyre dans l'œil malade peut être suffisante. Si la réponse clinique est insuffisante avec la solution à 0,10%, la concentration devra être augmentée à raison d'une goutte à 0,25% deux fois par jour dans l'œil malade.

Dans un certain nombre de cas, l'administration quotidienne d'une seule goutte de TIMOPTOL peut s'avérer suffisante, en particulier lorsque la pression intraoculaire a été maintenue à des niveaux satisfaisants.

TIMOPTOL LP 0,25% et 0,50%

Il est recommandé de débuter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de TIMOPTOL LP 0,25 %, une fois par jour.

En cas d'efficacité insuffisante, passer à une goutte de TIMOPTOL LP 0,50% dans l'œil malade, une fois par jour.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

TIMOPTOL 0,10%, 0,25% et 0,50%

Avis du 21 février 2001 : réévaluation

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

TIMOPTOL LP 0,25% et LP 0,50%

Avis du 5 octobre 1994 :

Le TIMOPTOL LP constitue une amélioration du service médical rendu en terme de commodité d'emploi et d'observance : cette dernière est le facteur essentiel du suivi d'un traitement anti-glaucomeux et de sa réelle efficacité. L'administration d'une seule instillation par 24 heures, au lieu de 2 instillations, est peu contraignante et particulièrement appréciable pour le patient âgé.

Compte-tenu de la gravité de l'affection et des éléments ci-dessus, l'amélioration du service médical rendu peut être considérée comme modeste, de niveau III par rapport aux autres collyres bêta-bloquants, plus particulièrement les collyres à base de timolol.

Avis du 6 mars 1998 :

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

Avis du 21 mars 2001 :

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

S : ORGANES SENSORIELS
S01 : MEDICAMENTS OPHTALMOLOGIQUES
S01E : ANTIGLAUCOMATEUX ET MYOTIQUES
S01ED : BETABLOQUANTS
S01ED01 : Timolol

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

L'ensemble des collyres contenant un bêtabloquant indiqué dans le traitement de l'hypertonie oculaire et le glaucome à angle ouvert.

- Bétaxolol : BETOPTIC 0,25%, récipient unidose
BETOPTIC 0,25% et 0,5%
- Béfunolol : BENTOS 0,25% 0,5%
- Cartéolol : CARTEABAK 1 % et 2 % (sans conservateur)
CARTEOL 0,5 %, 1 % et 2 %
- Lévocabunolol : BETAGAN 0,5%, récipient unidose
BETAGAN 0,1% et 0,5%
LEVOBUNOLOL ALCON 0,5%
- Métipranolol : BETANOL 0,1% 0,3% 0,6%
- Timolol : DIGAOL 0,25 % et 0,50 %, récipients unidoses
GAOPTOL 0,25% et 0,5 %, récipient unidose
NYOGEL 0,1%, gel ophtalmique
OPHTIM 0,25 %, 0,5 %, récipient unidose
TIMABAK 0,10 %, 0,25 %, 0,5 % (sans conservateur)
TIMOCOMOD 0,25 % et 0,50 %, en flacons
TIMOLOL CHAUVIN 0,25 % et 0,5 %
Les génériques de TIMOPTOL 0,10 %
Les génériques de TIMOPTOL 0,25 %
Les génériques de TIMOPTOL 0,50 %

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des collyres indiqués dans l'hypertonie oculaire et le glaucome à angle ouvert : bêta-bloquants, parasympathomimétiques (pilocarpine), sympathomimétiques, prostaglandines.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a présenté un dossier bibliographique contenant des études publiées depuis 2001 avec le timolol.

Les études comparant le timolol aux prostaglandines (latanoprost, bimatoprost, travoprost) concluent à une supériorité des prostaglandines^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8} ou à l'absence de différence^{9, 10, 11, 12} sur la baisse de la pression intraoculaire chez les patients présentant un glaucome chronique à angle ouvert ou bien une hypertension intra-oculaire. La tolérance est en général meilleure chez les patients traités par timolol seul.

Les études comparant le timolol au dorzolamide, à la brimonidine ou aux autres bêta-bloquants concluent à une supériorité du timolol^{13, 14} ou à l'absence de différence^{15, 16, 17, 18, 19, 20} sur la baisse de la pression intraoculaire chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou bien une hypertension intra-oculaire.

Les études comparant la prise, deux fois par jour, de timolol en solution avec la prise, une fois par jour, de timolol sous sa forme gel^{21, 22} ou solution LP^{23, 24, 25, 26, 27} concluent que les formes galéniques sont équivalentes en terme d'efficacité et de tolérance.

En conclusion ces études n'apportent pas d'éléments susceptibles de modifier l'avis de la commission.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon le panel EPPM IMS, au cumul annuel novembre 2005 (automne 2005), les différents dosages de TIMOPTOL® ont fait l'objet de 120 000 prescriptions et ceux de TIMOPTOL® LP de 184 000 prescriptions, soit respectivement 4,8% et 7,3% des 2,5 millions de prescriptions de myotique ou d'antiglaucomeux prescrits sur la même période.

Quarante-six pour cent (55 000 prescriptions) des prescriptions de TIMOPTOL sont réalisées par le généralistes et 53% par l'ophtalmologiste, dans 70% des cas dans l'indication glaucome. Le motif de prescription n'est pas précisé dans 30% des cas. La presque totalité des prescriptions de TIMOPTOL LP sont faites par l'ophtalmologiste (163 000 prescriptions, 87%), et dans 94% des cas dans l'indication glaucome.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

Le glaucome est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.

Les différentes présentations de TIMOPTOL entrent dans le cadre du traitement préventif des complications de la maladie.

Leur rapport efficacité / effets indésirables, dans l'hypertonie intra-oculaire et le glaucome chronique à angle ouvert est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses.

Le service médical rendu par TIMOPTOL 0.10%, 0.25%, 0,50% et TIMOPTOL LP 0.25% et 0,50% dans l'hypertonie intra-oculaire et le glaucome chronique à angle ouvert, est important.

6.2. 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 et 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.

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 tri-thérapie.

Dans le cadre d'une bithérapie, les analogues de prostaglandines et les bêta-bloquants peuvent être associés ensemble 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 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 limite son utilisation.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

6.3.1. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement : 65 %

ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE

-
- ¹ Whitcup SM, Cantor LB, VanDenburgh AM, Chen K. A randomised, double masked, multicentre clinical trial comparing bimatoprost and timolol for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):57-62.
 - ² Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, Gross RL, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM; Bimatoprost Study Groups 1 and 2. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1286-93.
 - ³ Fellman RL, Sullivan EK, Ratliff M, Silver LH, Whitson JT, Turner FD, Weiner AL, Davis AA; Travoprost Study Group. Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month, masked, multicenter trial. *Ophthalmology* 2002;109(5):998-1008.
 - ⁴ Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A, Mallick S, Dickerson J, Bergamini MV, Robertson SM, Davis AA; Travoprost Study Group. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;132(4):472-84.
 - ⁵ Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen JE, Nordmann JP, Trost E, Sullivan EK; International Travoprost Study Group. Comparison of topical travoprost eye drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001;10(5):414-22.
 - ⁶ Brandt JD, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM; Bimatoprost Study Group. Comparison of once- or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP : a 3-month clinical trial. *Ophthalmology* 2001;108(6):1023-31; discussion 1032.
 - ⁷ Sherwood M, Brandt J; Bimatoprost Study Groups 1 and 2. Six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twice-daily in patients with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 4:S361-8.
 - ⁸ Hedman K, Alm A. A pooled-data analysis of three randomized, double-masked, six-month clinical studies comparing the intraocular pressure reducing effect of latanoprost and timolol. *Eur J Ophthalmol* 2000;10(2):95-104.
 - ⁹ Tomita G, Araie M, Kitazawa Y, Tsukahara S. A three-year prospective, randomized and open comparison between latanoprost and timolol in Japanese normal-tension glaucoma patients. *Eye* 2004;18(10):984-9.
 - ¹⁰ Konstas AG, Mylopoulos N, Karabatsas CH, Kozobolis VP, Diafas S, Papapanos P, Georgiadis N, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure reduction with latanoprost 0.005% compared to timolol maleate 0.5% as monotherapy in subjects with exfoliation glaucoma. *Eye* 2004;18(9):893-9.

-
- ¹¹ Arend O, Harris A, Wolter P, Remky A. Evaluation of retinal haemodynamics and retinal function after application of dorzolamide, timolol and latanoprost in newly diagnosed open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(5):474-9.
- ¹² Hedman K, Larsson LI. The effect of latanoprost compared with timolol in African-American, Asian, Caucasian, and Mexican open-angle glaucoma or ocular hypertensive patients. *Surv Ophthalmol* 2002;47 Suppl 1:S77-89.
- ¹³ Araie M, Azuma I, Kitazawa Y. Influence of topical betaxolol and timolol on visual field in Japanese open-angle glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47(2):199-207.
- ¹⁴ Konstas AG, Stewart WC, Topouzis F, Tersis I, Holmes KT, Stangos NT. Brimonidine 0.2% given two or three times daily versus timolol maleate 0.5% in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131(6):729-33.
- ¹⁵ Fuchsjager-Mayrl G, Wally B, Rainer G, Buehl W, Aggermann T, Kolodjaschna J, Weigert G, Polska E, Eichler HG, Vass C, Schmetterer L. Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2005;89(10):1293-7.
- ¹⁶ Rainer G, Dorner GT, Garhofer G, Vass C, Pfleger T, Schmetterer L. Changing antiglaucoma therapy from timolol to betaxolol: effect on ocular blood flow. *Ophthalmologica* 2003;217(4):288-93.
- ¹⁷ Vainio-Jylha E, Vuori ML, Nummelin K. Progression of retinal nerve fibre layer damage in betaxolol- and timolol-treated glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80(5):495-500.
- ¹⁸ Javitt JC, Schiffman RM. Clinical success and quality of life with brimonidine 0.2% or timolol 0.5% used twice daily in glaucoma or ocular hypertension: a randomized clinical trial. Brimonidine Outcomes Study Group I. *J Glaucoma* 2000;9(3):224-34.
- ¹⁹ Mirza GE, Karakucuk S, Temel E. Comparison of the effects of 0.5% timolol maleate, 2% carteolol hydrochloride, and 0.3% metipranolol on intraocular pressure and perimetry findings and evaluation of their ocular and systemic effects. *J Glaucoma* 2000;9(1):45-50.
- ²⁰ Melamed S, David R. Ongoing clinical assessment of the safety profile and efficacy of brimonidine compared with timolol: year three results. Brimonidine Study Group II. *Clin Ther* 2000;22(1):103-11.
- ²¹ Rouland JF, Morel-Mandrino P, Elena PP, Polzer H, Sunder Raj P. Timolol 0.1% gel (Nyogel 0.1% once daily versus conventional timolol 0.5% solution twice daily: a comparison of efficacy and safety. *Ophthalmologica* 2002;216(6):449-54.
- ²² Chiou SH, Hsu WM, Liu JH, Liu JL, Chen MR, Tsai DC, Chou CK. Comparative study of timolol gel versus timolol solution for patients with glaucoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2000;63(10):737-43.

²³ Kumar H, Sudan R, Sethi HS, Sony P. Timolol maleate 0.5% versus timolol maleate in gel forming solution 0.5% (Timolol GFS) in open angle glaucoma in India. Preliminary safety and efficacy study. *Indian J Ophthalmol* 2002;50(1):21-3.

²⁴ Mundorf TK, Ogawa T, Naka H, Novack GD, Crockett RS; US Istalol Study Group. A 12-month, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group comparison of timolol-LA once daily and timolol maleate ophthalmic solution twice daily in the treatment of adults with glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ther* 2004;26(4):541-51.

²⁵ Dickstein K, Hapnes R, Aarsland T. Comparison of aqueous and gellan ophthalmic timolol with placebo on the 24-hour heart rate response in patients on treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;132(5):626-32.

²⁶ Shedden A, Laurence J, Tipping R; Timoptic-XE 0.5% Study Group. Efficacy and tolerability of timolol maleate ophthalmic gel-forming solution versus timolol ophthalmic solution in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a six-month, double-masked, multicenter study. *Clin Ther* 2001;23(3):440-50.

²⁷ Schenker HI, Silver LH. Long-term intraocular pressure-lowering efficacy and safety of timolol maleate gel-forming solution 0.5% compared with Timoptic XE 0.5% in a 12-month study. *Am J Ophthalmol* 2000;130(2):145-50.