

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

latanoprost, nétarsudil

ROCLANDA 50 µg/mL +
200 µg/mL,

collyre en solution

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 5 juillet 2023

- Glaucome primitif à angle ouvert et hypertonie oculaire
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM : « Roclanda est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome primitif à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire et chez lesquels une monothérapie par prostaglandines ou nétarsudil ne permet pas de réduire suffisamment la PIO. »

Place dans la stratégie thérapeutique	Il s'agit d'un traitement de seconde intention chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire à réserver en cas de réponse insuffisante aux prostaglandines ou au nétarsudil en monothérapie et lorsqu'un traitement par bithérapie est envisagé. En raison de la faible robustesse de la démonstration de la non-infériorité et de la dégradation de la tolérance par rapport à GANFORT (bimatoprost, timolol), la Commission recommande de privilégier les associations contenant un bêta-bloquant et d'utiliser ROCLANDA (latanoprost, nétarsudil) en cas de contre-indication aux bêta-bloquants. Sa formulation contenant un conservateur, son utilisation n'est pas à privilégier par rapport aux collyres sans conservateur, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans l'indication de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association fixe latanoprost 0,005 % + nétarsudil 0,2 % par rapport aux composants individuels (latanoprost et nétarsudil) dans deux études randomisées, en double aveugle, multicentriques (MERCURY 1 et 2) réalisées chez les adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire aux deux yeux, sur le critère de jugement principal qui était la PIO moyenne, déterminée pour chacune des 9 mesures réalisées à 8 h, 10 h et 16 h, la semaine 2, la semaine 6 et le mois 3 ;
- des données à 12 mois dans l'étude MERCURY 1 qui montrent le maintien de la réduction de la PIO à plus long terme ;
- de la démonstration de sa non-infériorité (uniquement dans la population ITT, n = 430) par rapport l'association bimatoprost 0,03 % + timolol 0,5 % (GANFORT) dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique (MERCURY 3) réalisée chez des adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire aux deux yeux et insuffisamment contrôlés sous traitement et/ou nécessitant un traitement par une association ayant montré sur le même critère de jugement principal que celui des études MERCURY 1 et 2 : non-infériorité démontrée avec un intervalle de confiance respectant la marge de non infériorité de 1,5 mmHg pour l'ensemble des 9 mesures et respectant la marge de non infériorité de 1,0 mmHg pour 6 sur 9 mesures ;
- du besoin médical couvert par de nombreuses spécialités en monothérapie et en bithérapie disponibles sous forme d'associations fixes mais de la contre-indication des bêta-bloquants chez certains patients (notamment en cas d'asthme, de BPCO et de maladies cardiovasculaires) et de l'absence d'associations fixes remboursée associant un analogue de prostaglandine à un inhibiteur de Rho-kinase sans bêta-bloquants ;

mais considérant :

- la faiblesse de la démonstration de la non-infériorité de ROCLANDA par rapport à GANFORT dans la mesure où :
 - la non-infériorité n'a pas été confirmée dans la population per protocole (PP) (n = 339 patients), avec seulement 8 des 9 mesures dont l'intervalle de confiance respecte la marge de non-infériorité de 1,5 mmHg ;
 - la démonstration de la non-infériorité était sensible au choix de la méthode d'imputation des données manquantes (non quantifiées) ;
 - un amendement en cours d'étude a modifié la population d'analyse (de population PP à ITT) dont la justification apparaît inadéquate ;
 - un nombre important de patients a arrêté l'étude prématurément (15,8 % dont 25,2 % dans le groupe ROCLANDA et 6,1 % dans le groupe GANFORT), principalement en raison d'événements indésirables dans le groupe ROCLANDA (18,3 %) ;
- sa moins bonne tolérance par rapport à l'association bimatoprost 0,03 % + timolol 0,5 % (70,2 % vs 51,9 % pour l'ensemble des événements indésirables et 60,1 % vs 30,2 % pour les événements indésirables oculaires) ;
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance au-delà de 12 mois ;

la Commission considère que ROCLANDA 50 µg/mL + 200 µg/mL (latanoprost, nétarsudil), collyre en solution n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à GANFORT (bimatoprost, timolol) dans la prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert et de l'hypertonie intraoculaire chez l'adulte.

Population cible	La population cible est estimée à environ 625 000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.2.1 Prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert	7
2.2.2 Prise en charge de l'hypertonie oculaire	8
2.3 Traitements médicamenteux	8
2.3.1 Médicaments utilisés en monothérapie	8
2.3.2 Bithérapies sous formes d'associations fixes	12
2.4 Traitements non-médicamenteux	15
2.5 Couverture du besoin médical	15
3. Synthèse des données	15
3.1 Données disponibles	15
3.2 Synthèse des données d'efficacité	16
3.2.1 Etudes MERCURY 1 et MERCURY 2	16
3.2.2 Etude MERCURY 3	18
3.2.3 Qualité de vie	21
3.3 Profil de tolérance	21
3.4 Données d'utilisation	23
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	23
3.6 Programme d'études	23
4. Discussion	23
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents (CCP)	25
5.3 Service Médical Rendu	25
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
5.5 Population cible	27
5.6 Autres recommandations de la Commission	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées*	latanoprost, nétarsudil (S01EE51) ROCLANDA 50 µg/mL + 200 µg/mL, collyre en solution – 1 flacon polyéthylène basse densité (PEBD) de 2,5 ml avec embout polyéthylène basse densité (PEBD) avec fermeture à témoin d'effraction (CIP : 34009 302 639 2 1) – 3 flacons polyéthylène basse densité (PEBD) de 2,5 ml avec embouts polyéthylène basse densité (PEBD) avec fermeture à témoin d'effraction (CIP : 34009 550 924 5 2)
Listes) concernée(s)	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	SANTEN
Indication concernée par l'évaluation	« Roclanda est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome primitif à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire et chez lesquels une monothérapie par prostaglandines ou nétarsudil ne permet pas de réduire suffisamment la PIO. »
AMM	– Date initiale (procédure d'octroi) : 7 janvier 2021 (procédure centralisée) – Ce médicament fait l'objet d'un Plan de Gestion de Risque – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance : – Liste I – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.
Posologie dans l'indication évaluée	La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s) une fois par jour, administrée le soir. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un médicament ophtalmologique, antiglaucomateux et myotique contenant deux substances actives : le latanoprost et le nétarsudil.
Mécanisme d'action	ROCLANDA est le premier médicament associant un analogue de la prostaglandine (latanoprost) à un inhibiteur de Rho-kinase (nétersudil). Ces deux composants réduisent la PIO en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse, avec des mécanismes d'action différents. Selon des études chez l'animal et chez l'homme : – le nétarsudil agirait en augmentant l'écoulement par la voie trabéculaire (mécanisme d'action principal) et en réduisant la pression veineuse épisclérale. – le latanoprost (analogue de la prostaglandine F2α), agit principalement en augmentant l'écoulement par la voie uvéosclérale.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, ROCLANDA est pris en charge en Allemagne dans l'indication de l'AMM. Une demande de prise en charge est en cours aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie et une soumission est à venir au Royaume-Uni.

	– Aux Etats-Unis, ROCLANDA dispose d'une AMM depuis mars 2019 sous le nom de marque ROCKLATAN.
Autres indications de l'AMM	Néant.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 21 juin 2023. • Date d'adoption : 5 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le glaucome est une neuropathie optique d'évolution chronique ou aiguë, associée ou non à une hypertension oculaire et caractérisée par l'altération du nerf optique. Cette pathologie est d'une grande hétérogénéité clinique et étiologique et les différentes formes (traditionnellement classifiées en primaires ou secondaires, à angle irido-cornéen ouvert ou par fermeture de l'angle, à pression intraoculaire élevée ou normale) ont en commun une évolution à terme vers la cécité.¹

Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est une forme chronique irréversible, le plus souvent bilatérale et asymétrique, d'évolution insidieuse, qui altère progressivement le champ visuel sans que le patient ne s'en rende compte parce que son acuité visuelle reste longtemps conservée.¹

L'hypertension oculaire (pression intraoculaire [PIO] > 21 mmHg pour une épaisseur cornéenne centrale [ECC] comprise entre 520 et 580 µm) étant le principal facteur de risque modifiable connu de l'apparition et de la progression d'un GPAO, la réduction de cette pression intraoculaire permet de réduire l'incidence du GPAO.¹

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les glaucomes se caractérisent par l'association d'une atrophie du nerf optique (l'excavation du nerf optique étant le premier signe visible), d'une altération du champ visuel et d'une PIO élevée ou normale. Souvent initialement asymptomatique pendant dix à vingt ans, les premiers signes cliniques liés au glaucome sont une perte de la vision périphérique et, à un stade avancé, une cécité irréversible.¹

Le diagnostic précoce du glaucome est fondamental en raison de son caractère initialement asymptomatique. Il peut déboucher sur un traitement adapté qui, débuté précocement, permet dans la majorité des cas de prévenir la cécité. Le dépistage repose sur l'examen ophtalmologique comprenant la mesure de la PIO, mais également celle de la pachymétrie cornéenne, l'examen de l'angle irido-cornéen et du nerf optique. Cet examen doit être complété par des examens complémentaires, dont le champ visuel, pour évaluer la fonction visuelle, et la tomographie en cohérence optique pour évaluer notamment la structure du nerf optique.¹

¹ HAS. Recommandation de bonne pratique : Diagnostic et prise en charge de l'hypertension oculaire et du glaucome primitif à angle ouvert. 2022. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Diagnostic et prise en charge de l'hypertension oculaire et du glaucome primitif à angle ouvert \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/guide/hypertension-oculaire-et-glaucome-primitif-a-angle-ouvert)

Épidémiologie

Une revue systématique incluant une méta-analyse de 2014 conclut à une prévalence au niveau mondial parmi les 40-80 ans de 3,05 % de glaucomes à angle ouvert et de 0,50 % de glaucomes par fermeture de l'angle. Les prévalences européennes sont plus faibles : 2,51 % et 0,42 %². L'étude française ALIENOR (2006-2007) relevait une prévalence du glaucome de 6,9 % chez les plus de 75 ans, dont près de 40 % non diagnostiqués lors de l'étude³.

2.2 Prise en charge actuelle

En France, la stratégie de prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert et de l'hypertonie oculaire repose sur les recommandations de bonne pratique de la HAS publiées en 2022¹.

2.2.1 Prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert

L'objectif principal de la prise en charge du glaucome est de préserver aussi bien la qualité visuelle que la qualité de vie des patients, ainsi que leur bien-être. Il est ainsi recommandé d'adapter la prise en charge au patient en tenant compte :

- d'une part, de son risque visuel évalué sur le stade d'évolution de la neuropathie et le niveau PIO, sur le taux de progression attendu, sur son espérance de vie ;
- d'autre part, du risque d'altération de la qualité de vie.

L'abaissement pressionnel est essentiel dans la prise en charge du glaucome car lui seul permet la préservation de la fonction visuelle. La détermination, ainsi que la réévaluation tout au long du suivi, de la PIO cible (PIO permettant la stabilisation du glaucome) pour l'individu sont au centre de la stratégie de traitement. La PIO cible est variable selon le patient et selon le stade de glaucome et sera d'autant plus basse que le glaucome est évolué.

Avant instauration du traitement, il est recommandé de prendre en considération, les comorbidités, les effets indésirables potentiels, les contre-indications, les autres traitements pris par le patient, les préférences du patient, l'adhésion prévisible et le coût de la prise en charge pour chaque patient.

Afin d'éviter les effets indésirables, il est recommandé de débiter la plupart du temps par une monothérapie (trouver la plus petite dose efficace) sauf dans les cas où la PIO est très élevée et la maladie sévère.

Ainsi, en première intention pour le glaucome à angle ouvert, il est recommandé d'utiliser une monothérapie par analogue de prostaglandines ou bêta-bloquant qui représentent les agents hypotonisants oculaires les plus efficaces et qui font partie des agents hypotonisants les mieux tolérés. La plus forte baisse de la PIO est obtenue par les analogues de prostaglandines, suivies par les bêta-bloquants non sélectifs, les agonistes alpha-adrénergiques, les bêta-bloquants sélectifs et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

Il est également possible de débiter par une bithérapie si la PIO cible n'est pas dans la plage d'efficacité attendue d'une monothérapie : l'usage d'une association fixe sera alors recommandé car les traitements multiples diminuent l'adhésion au traitement.

² Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014.

³ Schweitzer C. Analyse épidémiologique du glaucome dans une population âgée : l'étude ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies Oculaires). Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux. 2016.

De plus, dans la mesure du possible, il est recommandé d'utiliser des traitements sans conservateur en première intention (d'autant plus si la surface oculaire est altérée) si les collyres sont multiples et si le glaucome risque d'être opéré.

Dans certains cas (tels qu'une intolérance prévisible, un risque de mauvaise adhésion, une grossesse, une réticence du patient aux collyres...), une trabéculoplastie au laser sélectif peut également être envisagée en première intention, en particulier chez le patient de plus de 60 ans.

Si la réponse au premier traitement n'est pas optimale, après avoir évalué l'adhésion, le choix thérapeutique est variable :

- si l'efficacité est partielle, la tolérance bonne et le profil de risque élevé, il est recommandé de passer à une bithérapie d'emblée ou d'envisager un traitement laser par trabéculoplastie ;
- si le traitement est inefficace, la tolérance mauvaise et/ou le profil de risque faible : il est recommandé d'essayer une autre monothérapie (autre classe thérapeutique) ou d'envisager un traitement laser par trabéculoplastie.

Enfin, il est recommandé d'envisager la chirurgie quand le traitement médical ou par laser ne permet plus de contrôler la PIO ou la progression du glaucome.

2.2.2 Prise en charge de l'hypertonie oculaire

Il n'existe actuellement pas de consensus sur la valeur de pression intraoculaire au-delà de laquelle un traitement doit être instauré.

Chez un patient à faible risque de conversion vers un glaucome, sans anomalie ni fonctionnelle ni anatomique, il est recommandé de réaliser une réévaluation à 12 mois. S'il y a une suspicion de glaucome, une surveillance plus resserrée est nécessaire.

Un traitement selon les mêmes modalités que le traitement du glaucome primitif à angle ouvert (cf. ci-dessus), est recommandé chez un patient évalué à risque élevé (PIO élevée, mélanodermes, antécédents familiaux de glaucome, myopie forte ou modérée, pachymétrie cornéenne fine, facteurs de risque cardiovasculaires, rapport cup/disc élevé, valeur de PSD (*Pattern Standard Deviation* = déviation individuelle) élevée, présence d'hémorragie de la papille optique, pseudo-exfoliation capsulaire).

2.3 Traitements médicamenteux

2.3.1 Médicaments utilisés en monothérapie

Tableau 1 : Liste des médicaments utilisés en monothérapie ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Analogues de prostaglandines, avec conservateur				
LUMIGAN , collyre en solution en flacon multidose (bimatoprost) Allergan et génériques	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêta-bloquants).	20/03/2019 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
XALATAN , collyre en solution en flacon multidose (latanoprost)	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.	11/05/2016	Important	Sans objet

Pfizer et génériques	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.	(renouvellement de l'inscription)		
TRAVATAN , collyre en solution en flacon multi-dose (travoprost) Novartis et génériques	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert. Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome pédiatrique.	24/01/2018 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
BIMATOPROST TEVA SANTE , collyre en solution en flacon multidose (bimatoprost) Teva	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêtabloquants)	14/12/2022 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à LUMIGAN (BIMATOPROST TEVA SANTE étant un hybride de LUMIGAN)

Analogues de prostaglandines, sans conservateur

MONOPROST , collyre en solution en flacon multi-dose et en récipient uni-dose (latanoprost) Théa Pharma	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.	06/02/2019 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
BIMATOPROST IDIFARMA , collyre en solution en flacon multidose (bimatoprost) Centre Spécialités pharmaceutiques	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêtabloquants).	22/09/2021 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à LUMIGAN (BIMATOPROST IDIFARMA étant un hybride de LUMIGAN)
LATAZED , collyre en solution en flacon multidose (latanoprost) Horus Pharma	Réduction de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert et d'hypertonie intraoculaire. Réduction de la PIO élevée chez les patients pédiatriques ayant une PIO élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.	02/12/2020 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à XALATAN (LATAZED étant un hybride de XALATAN)
XIOP , collyre en solution en récipient unidose (latanoprost) Horus Pharma	Réduction de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert et d'hypertonie intraoculaire. Réduction de la PIO élevée chez les patients pédiatriques ayant une PIO élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.	20/10/2021 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à XALATAN (XIOP étant un hybride de XALATAN)
SINETRAV , collyre en solution en flacon multidose (travoprost) Horus Pharma	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert (voir rubrique 5.1 du RCP). Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à moins	24/03/2021 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à TRAVATAN (SINETRAV étant un hybride de TRAVATAN)

	de 18 ans atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome pédiatrique.			
VIZILATAN , collyre en solution en flacon multidose (latanoprost) Laboratoire Chauvin	Réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire. Réduction de la pression intraoculaire chez les patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.	06/02/2019 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à VIZILATAN (VIZILATAN étant un hybride de XALATAN)
VIZITRAV , collyre en solution en flacon multidose (travoprost) Laboratoire Chauvin	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints d'hypertonie oculaire ou de glaucome à angle ouvert. Réduction de la pression intraoculaire chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans ou de glaucome pédiatrique.	05/12/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à TRAVATAN (VIZITRAV étant un médicament similaire à TRAVATAN)
AMIRIOX , collyre en solution en flacon multidose (bimatoprost) Sifi	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêtabloquants).	06/04/2022	Important	ASMR V par rapport à LUMIGAN (AMIRIOX étant un hybride de LUMIGAN)

Bêta-bloquants, avec conservateur

TIMOPTOL , collyre en solution en flacon multidose (timolol) Santen et génériques	Hypertension intra-oculaire Glaucome chronique à angle ouvert.	12/06/2019 (inscription d'une nouvelle présentation)	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites
BETOPTIC , suspension ophtalmique et collyre en flacon multidose (bétaxolol) Alcon	Hypertension intra-oculaire Glaucome chronique à angle ouvert.	30/11/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
CARTEOL , collyre en flacon multidose et en récipient unidose (cartéolol) Laboratoire Chauvin	Hypertension intra-oculaire Glaucome chronique à angle ouvert.	16/09/2015 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet

Bêta-bloquants, sans conservateur

BETAGAN , collyre en solution en récipients unidoses (lévobunolol) Allergan	Hypertension intra-oculaire Glaucome chronique à angle ouvert.	07/09/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
GELTIM LP , gel ophtalmique en récipient unidose TIMABAK , collyre en solution en flacon multidose OPHTIM , collyre en solution en récipient unidose (timolol) Théa Pharma	Hypertension intra-oculaire Glaucome chronique à angle ouvert.	01/10/2014 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet

Inhibiteur de l'anhydrase carbonique, avec conservateur

AZOPT , collyre en suspension en flacon multidose (brinzolamide) Alcon et génériques	AZOPT est indiqué pour diminuer la pression intraoculaire élevée en cas : – d'hypertension intraoculaire, – de glaucome à angle ouvert, – en monothérapie chez les patients adultes ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients adultes pour qui les bêta-bloquants sont contre-indiqués, ou bien en association avec les bêta-bloquants ou les analogues des prostaglandines.	23/09/2015 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
TRUSOPT , collyre en solution en flacon multidose (dorzolamide) Santen et génériques	TRUSOPT est indiqué : – en association à un traitement antiglaucomateux par collyre bêta-bloquant, – en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients pour lesquels les bêta-bloquants sont contre-indiqués. Dans le traitement de la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant : – Une hypertonie oculaire, – Un glaucome à angle ouvert, – Un glaucome pseudo-exfoliatif	12/06/2019 (Inscription nouvelle présentation)	Important	ASMR V par rapport à la présentation déjà inscrite.

Alpha-adrénergique, avec conservateur

ALPHAGAN , collyre en solution en flacon multidose (brimonidine) Allergan	Réduction de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. – En monothérapie chez les patients présentant une contre-indication aux bêtabloquants à usage local. – En association à d'autres traitements diminuant la pression intraoculaire dans le cas où une monothérapie ne permet pas d'atteindre la PIO cible.	20/04/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
---	---	---	-----------	------------

Alpha-adrénergique, sans conservateur

BRIMAZED , collyre en solution en récipients unidoses (brimonidine) Horus Pharma	Réduction de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire : – En monothérapie chez les patients présentant une contre-indication aux bêtabloquants à usage local. – En association à d'autres traitements diminuant la pression intraoculaire dans le cas où une monothérapie ne permet pas d'atteindre la PIO cible	09/09/2020 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à ALPHAGAN (BRIMAZED étant un hybride de ALPHAGAN)
--	---	-----------------------------	-----------	---

BRIMONIDINE OMNIVISION , collyre en solution en récipients unidoses (brimonidine) Omnivision GmbH	Réduction de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire : – En monothérapie chez les patients présentant une contre-indication aux bêtabloquants à usage local. – En association à d'autres traitements diminuant la pression intraoculaire dans le cas où une monothérapie ne permet pas d'atteindre la PIO cible	07/04/2021 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à ALPHAGAN (BRIMONIDINE OMNIVISION étant un hybride de ALPHAGAN)
---	--	--------------------------	-----------	---

2.3.2 Bithérapies sous formes d'associations fixes

Bien que deux collyres comportant un seul principe actif puissent être administrés de façon concomitante, il existe de nombreuses associations fixes facilitant l'administration et l'adhésion au traitement dans la mesure où deux collyres administrés concomitamment doivent être administrés à 10 min d'intervalle. Par conséquent, seules les associations fixes seront présentées ci-après.

Tableau 2 : Liste des bithérapies sous formes d'associations fixes ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Association fixe contenant un analogue des prostaglandines et un bêtabloquant, avec conservateur				
GANFORT , collyre en solution en flacon multidose (bimatoprost, timolol) Allergan France et génériques	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques, ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.	20/02/2019 (RI + réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge.
		05/07/2006 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.
XALACOM , collyre en solution en flacon (latanoprost, timolol) Pfizer et génériques	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.	20/02/2019 (RI)	Important	Sans objet
		20/03/2002 (inscription)	Important	ASMR IV en termes de commodité d'emploi versus un traitement concomitant des deux composants pris séparément (2 gouttes par jour de timolol et une goutte par jour de latanoprost). ASMR III par rapport à COSOPT en termes de taux de répondeurs.
DUOTRAV , collyre en solution en flacon (travoprost, timolol) Alcon et génériques	DuoTrav est indiqué chez l'adulte pour la 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	06/07/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
		21/06/2006 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.

Association fixe contenant un analogue des prostaglandines et un bêtabloquant, sans conservateur

GANFORT , collyre en solution en récipient unidose (bimatoprost, timolol) Allergan France et génériques	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques, ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.	20/02/2019 (renouvellement de l'inscription + réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge.
		05/12/2014 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres présentations déjà inscrites.
BIMATOPROST/TIMOLOL CHAUVIN ou VIZIMACO , collyre en solution en flacon (bimatoprost, timolol) Laboratoire Chauvin	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante	17/10/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites (BIMATOPROST/TIMOLOL CHAUVIN étant un médicament essentiellement similaire à GANFORT).
KIVIZIDIALE , collyre en solution en flacon (travoprost, timolol) Laboratoire Chauvin	Réduction de la pression intraoculaire chez l'adulte atteint de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire présentant une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement.	05/12/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à DUOTRAV 40 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution (KIVIZIDIALE étant un médicament similaire à DUOTRAV).
TRAVOPROST/TIMOLOL HORUS PHARMA ou FILIOP , collyre en solution en flacon (travoprost, timolol) Horus Pharma	TRAVOPROST/TIMOLOL HORUS PHARMA est indiqué chez les adultes pour obtenir une réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire présentant une réponse insuffisante aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines.	15/05/2019 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à DUOTRAV (TRAVOPROST/TIMOLOL HORUS PHARMA étant un hybride de DUOTRAV).
FIXAPOST , collyre en solution en flacon et en récipient unidose (latanoprost, timolol) Théa Pharma	Réduction de la pression intraoculaire 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.	07/04/2021 (inscription d'une nouvelle présentation)	Important	ASMR V par rapport à la présentation déjà inscrite.
		09/01/2019 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à XALACOM (FIXAPOST étant un hybride de XALACOM).
KILATIM , collyre en solution en flacon (latanoprost, timolol) Laboratoire Chauvin	KILATIM 50 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution est indiqué chez l'adulte (y compris les personnes âgées) pour la 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.	22/09/2021 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à XALACOM (KILATIM étant un hybride de XALACOM).
BIMATOPROST/TIMOLOL HORUS PHARMA , collyre en solution en flacon (bimatoprost, timolol) Horus Pharma	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire présentant une réponse insuffisante aux bêtabloquants topiques ou aux analogues de prostaglandines.	16/02/2022 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à GANFORT (BIMATOPROST/TIMOLOL HORUS PHARMA étant un hybride de GANFORT).

ECBIRIO , collyre en solution en flacon (bimatoprost, timolol) Sifi	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.	09/03/2022 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à GANFORT (ECBIRIO étant un hybride de GANFORT)
---	--	--------------------------	-----------	--

Association fixe contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un bêtabloquant, avec conservateur

AZARGA , collyre en suspension en flacon (brinzolamide, timolol) Novartis Pharma et génériques	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante.	06/01/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
		18/02/2009 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.
COSOPT , collyre en solution en flacon et en récipient unidose (dorzolamide, timolol) Santen et génériques	Traitement de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.	20/03/2019 (inscription d'une nouvelle présentation)	Important	ASMR V par rapport à la présentation déjà inscrite.

Association fixe contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un bêtabloquant, sans conservateur

DUALKOPT , collyre en solution en flacon (dorzolamide, timolol) Théa Pharma	Traitement de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.	15/04/2015 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à COSOPT
COSIDIME , collyre en solution en flacon (dorzolamide, timolol) Santen	Traitement de l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie topique par bêtabloquant est insuffisante.	13/06/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à COSOPT
COSTEC , collyre en solution en flacon (dorzolamide, timolol) Santen	Traitement de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.	04/11/2020 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à COSIDIME et DUALKOPT.

Association fixe contenant un alpha-adrénergique et un bêtabloquant, avec conservateur

COMBIGAN , collyre en solution en flacon multidose (brimonidine, timolol) Allergan et génériques	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients présentant un glaucome chronique à angle ouvert ou une hypertension oculaire, associée à une réponse insuffisante aux bêta-bloquants topiques	17/02/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
		01/03/2006 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.

BRIMONIDINE/TIMOLOL BIOGARAN , collyre en solution en flacon multidose (brimonidine, timolol) Biogaran	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients présentant un glaucome chronique à angle ouvert ou une hypertension oculaire, ayant une réponse insuffisante aux bêta-bloquants topiques.	14/09/2022 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à COMBIGAN (BRIMONIDINE/TIMOLOL BIOGARAN étant un hybride de COMBIGAN).
Association fixe contenant un alpha-adrénergique et un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, avec conservateur				
SIMBRINZA , collyre en solution en flacon multidose (brinzolamide, brimonidine) Novartis Pharma	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante.	03/12/2014 (inscription)	Important	ASMR V, inexistante par rapport à l'administration conjointe de ses composants présentés individuellement.

2.4 Traitements non-médicamenteux

Traitement laser par trabéculoplastie.

2.5 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement couvert par les nombreuses alternatives disponibles. Néanmoins, il n'existe pas d'association fixe remboursée associant un analogue de prostaglandine à un inhibiteur de Rho-kinase.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de ROCLANDA (latanoprost, nétarsudil) repose sur trois études cliniques de phase III, randomisées, en double-aveugle et multicentriques, réalisées chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertonie intraoculaire aux deux yeux :

- **MERCURY 1 (301– NCT02558400) et MERCURY 2 (302 – NCT02674854)** : études de supériorité de méthodologie similaire, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association fixe latanoprost + nétarsudil en termes de PIO pendant 3 mois par rapport à chacun des composants de l'association. La tolérance oculaire et systémique de l'association latanoprost + nétarsudil a été évaluée pendant 12 mois de traitement dans MERCURY 1 et pendant 3 mois dans MERCURY 2.
- **MERCURY 3 (303 – NCT03284853)** : étude de non-infériorité dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de l'association latanoprost + nétarsudil administrée une fois par jour, par rapport à l'association bimatoprost + timolol administrée une fois par jour en termes de PIO pendant 3 mois. La tolérance oculaire et systémique de l'association latanoprost + nétarsudil a été évaluée pendant 6 mois de traitement.

Les résultats de l'étude MERCURY 3 n'étaient pas disponibles lors de la demande d'AMM et n'ont donc pas été évalués par l'EMA.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etudes MERCURY 1 et MERCURY 2

Objectifs et schéma des études

Il s'agit de deux études de phase III similaires, comparatives, randomisées, en double aveugle, multicentriques (Etats-Unis pour MERCURY 1 et Etats-Unis et Canada pour MERCURY 2), dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association latanoprost + nétarsudil par rapport à chacun de ses composants en termes de PIO sur une période de 3 mois, chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire aux deux yeux.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient des adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire aux deux yeux (ou glaucome à angle ouvert dans un œil et hypertonie intraoculaire à l'autre) avec une PIO non traitée comprise entre > 20 mmHg et < 36 mmHg dans les deux yeux au cours de deux visites qualifiantes mesurée à 8h à 2-7 jours d'intervalle. A la seconde visite qualifiante, la PIO devait être comprise entre > 17 mmHg et < 36 mmHg dans les deux yeux à 10 h et 16 h.

Les patients ne devaient pas être atteints de pathologie oculaire importante pouvant impacter l'interprétation des résultats d'efficacité de l'étude. Les patients avec une PIO ≥ 36 mmHg (non traitée) dans chaque œil ou ayant utilisé au moins 2 traitements hypotenseurs au cours des 30 jours précédant la sélection ont également été exclus.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir l'un des traitements suivants :

- **association fixe latanoprost 0,005 % + nétarsudil 0,02 %** : 1 goutte dans chaque œil, administrée 1 fois/jour en fin de journée (entre 20 h et 22 h)
- **nétarsudil 0,02 %** : 1 goutte dans chaque œil, administrée 1 fois/jour en fin de journée (entre 20 h et 22 h)
- **latanoprost 0,005 %** : 1 goutte dans chaque œil, administrée 1 fois/jour en fin de journée (entre 20 h et 22 h)

Tous les patients devaient être traités pendant 12 mois dans MERCURY 1 et 3 mois dans MERCURY 2.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : site investigateur et PIO maximum à l'inclusion (< 25 mmHg versus ≥ 25 mmHg).

L'utilisation concomitante de médicaments hypotenseurs oculaires n'a pas été autorisée pendant la durée de l'étude. Ainsi, les patients prenant ce type de traitement avant l'étude ont été soumis à une période de wash-out de 5 jours à 4 semaines selon la classe médicamenteuse.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la PIO moyenne (estimée selon la méthode des moindres carrés), déterminée pour chacune des 9 mesures réalisées à 8 h, 10 h et 16 h, la semaine 2, la semaine 6 et le mois 3.

Les critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha étaient :

- PIO moyenne à toutes les visites post-traitement,

- PIO diurne moyenne à toutes les visites post-traitement,
- Evolution moyenne de la PIO ajustée en fonction de la journée entre l'inclusion et chaque visite post-traitement,
- Evolution moyenne de la PIO diurne ajustée entre l'inclusion et chaque visite post-traitement,
- Evolution moyenne en pourcentage de la PIO ajustée en fonction de la journée entre l'inclusion et chaque visite post-traitement,
- Evolution moyenne en pourcentage de la PIO diurne ajustée entre l'inclusion et chaque visite post-traitement,
- Proportion de patients atteignant des niveaux moyens, évolutions moyennes ou évolutions moyennes en pourcentage pré spécifiés de la PIO diurne à chaque visite post-traitement.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

A noter que chaque patient avait un œil désigné comme « œil étudié ». L'œil étudié était celui dont la PIO était la plus élevée à 08h00 lors de la troisième visite. Si les deux yeux avaient la même PIO, l'œil droit était désigné arbitrairement comme l'œil étudié.

Effectifs de l'étude et caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans MERCURY 1 : 718 patients ont été randomisés dont 238 dans le groupe nétarsudil + latanoprost, 244 dans le groupe nétarsudil et 236 dans le groupe latanoprost.

Tous les patients ont reçu au moins une dose de traitement. Trois patients n'ont pas été traités par le traitement randomisé : un patient affecté au groupe nétarsudil + latanoprost a reçu du nétarsudil, un patient affecté au groupe nétarsudil a reçu l'association nétarsudil + latanoprost et un patient affecté au groupe nétarsudil a reçu du latanoprost.

Dans MERCURY 2 : 750 patients ont été randomisés dont 245 dans le groupe nétarsudil + latanoprost, 255 dans le groupe nétarsudil et 250 dans le groupe latanoprost.

Un patient n'a pas reçu le traitement attribué par le tirage au sort et a reçu du latanoprost au lieu de l'association nétarsudil + latanoprost.

Dans les deux études, les principales caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les 3 groupes.

Dans MERCURY 1 :

- Environ 67 % des patients inclus étaient de sexe féminin et 56,7 % avaient 65 ans ou plus.
- La majorité (75,3 %) des patients avaient un glaucome à angle ouvert. Dans l'œil à l'étude, la PIO moyenne à l'inclusion était de 19,5, 19,5 et 19,3 mmHg respectivement dans les groupes nétarsudil + latanoprost, nétarsudil et latanoprost. En moyenne, le délai depuis le diagnostic était de 6,9 ans et 25,2 % des patients n'avaient pas reçu de traitement hypotensif antérieur. Pour ceux ayant reçu un traitement hypotensif antérieur (74,8 %), 11,7 % avaient été précédemment traités par une association, 56,1 % par une prostaglandine en monothérapie et 7,0 % par une autre monothérapie.
- 153 patients (21,3 %) ont eu une déviation majeure au protocole après 12 mois de traitement : 58 patients (24,4 %) dans le groupe nétarsudil + latanoprost, 45 patients (18,4 %) dans le groupe nétarsudil et 50 patients (21,2 %) dans le groupe latanoprost.

Dans MERCURY 2 :

- Environ 60 % des patients inclus étaient de sexe féminin, et 54,8% avaient 65 ans ou plus.
- La majorité (70,7 %) des patients avaient un glaucome à angle ouvert. Dans l'œil à l'étude, la PIO moyenne à l'inclusion était de 19,7, 20,5 et 19,7 mmHg respectivement dans les groupes

nétarsudil + latanoprost, nétarsudil et latanoprost. En moyenne, le délai depuis le diagnostic était de 339,3 semaines soit 6,5 ans et 35,1 % des patients n'avaient pas reçu de traitement hypotensif antérieur. Pour ceux ayant reçu un traitement hypotensif antérieur (64,9 %), 11,9 % avaient été précédemment traités par une association, 45,7 % par une prostaglandine en monothérapie et 7,3 % par une autre monothérapie.

- Au total, 79 patients (10,5 %) ont eu une déviation majeure au protocole, avec une répartition comparable dans les 3 groupes de traitement.

Résultats sur le critère de jugement principal

Dans MERCURY 1, pour chacune des 9 mesures réalisées à 8 h, 10 h et 16 h, à la semaine 2, à la semaine 6 et au mois 3, la PIO moyenne a été comprise entre :

- 14,8 et 16,3 mmHg dans le groupe nétarsudil + latanoprost,
- 17,2 et 19,0 mmHg dans le groupe nétarsudil et
- 16,7 et 17,8 mmHg dans le groupe latanoprost.

Les PIO du groupe nétarsudil + latanoprost étaient inférieures de -1,8 à -3,0 mmHg à celles du groupe nétarsudil et de -1,3 à -2,6 mmHg à celles du groupe latanoprost pour chacune des 9 mesures.

Dans MERCURY 2, pour chacune des 9 mesures réalisées à 8 h, 10 h et 16 h, à la semaine 2, à la semaine 6 et au mois 3, la PIO moyenne a été comprise entre :

- 15,3 et 16,5 mmHg dans le groupe nétarsudil + latanoprost,
- 17,4 et 19,8 mmHg dans le groupe nétarsudil et
- 17,1 et 18,1 mmHg dans le groupe latanoprost.

Les PIO du groupe nétarsudil + latanoprost ont été inférieures de -2,2 à -3,3 mmHg à celles du groupe nétarsudil et de -1,5 à -2,4 mmHg à celles du groupe latanoprost pour chacune des 9 mesures.

Dans les deux études, l'analyse principale a démontré la supériorité statistiquement significative de l'association nétarsudil + latanoprost par rapport à ses deux composants individuels dans la population ITT à tous les temps de mesure entre la semaine 2 et le mois 3 ($p < 0,0001$ dans les 2 études). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où aucune mesure de contrôle du risque alpha n'a été prévue dans ces études pour tenir compte de la multiplicité des tests.

3.2.2 Etude MERCURY 3

Objectifs et schéma des études

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus l'association fixe bimatoprost + timolol, randomisée, en double-aveugle, multicentrique (en Europe dont 3 centres en France), dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de l'association fixe latanoprost + nétarsudil, par rapport à l'association fixe bimatoprost + timolol administrée en termes de PIO sur une période de 3 mois, chez des patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire aux deux yeux.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient des adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire aux deux yeux (ou glaucome à angle ouvert dans un œil et hypertonie intraoculaire à l'autre) insuffisamment contrôlés et/ou nécessitant un traitement par une association. La PIO traitée devait être ≥ 17 mmHg dans au moins un œil et < 28 mmHg dans les deux yeux lors de la visite de sélection et la PIO non traitée (« post-washout ») comprise entre > 20 mmHg et < 36 mmHg dans les deux yeux au cours

de deux visites qualifiantes mesurée à 8h à 2-7 jours d'intervalle. A la seconde visite qualifiante, la PIO devait être comprise entre > 17 mmHg et < 36 mmHg dans les deux yeux à 10 h et 16 h.

Les patients ne devaient pas être atteints de pathologie oculaire importante pouvant impacter l'interprétation des résultats d'efficacité de l'étude. Les patients avec une PIO ≥ 36 mmHg (non traitée) dans chaque œil ou ayant utilisé au moins 2 traitements hypotenseurs au cours des 30 jours précédant la sélection ont également été exclus.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir l'un des traitements suivants :

- **association latanoprost 0,005 % + nétarsudil 0,02 %** : 1 goutte dans chaque œil, administrée 1 fois/jour en fin de journée (entre 20 h et 22 h)
- **association (avec conservateur : chlorure de benzalkonium 0,005 %) bimatoprost 0,03 % + timolol 0,5 %** : 1 goutte dans chaque œil, administrée une fois par jour en fin de journée (entre 20 h et 22 h)

Tous les patients devaient être traités pendant 6 mois.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : site investigateur et PIO maximum à l'inclusion (< 25 mmHg versus ≥ 25 mmHg).

L'utilisation concomitante de médicaments hypotenseurs oculaires n'a pas été autorisée pendant la durée de l'étude. Ainsi, les patients prenant ce type de traitement avant l'étude ont été soumis à une période de wash-out de 5 jours à 4 semaines selon la classe médicamenteuse.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la PIO moyenne (estimée selon la méthode des moindres carrés), déterminée pour chacune des 9 mesures réalisées à 8 h, 10 h et 16 h, à la semaine 2, à la semaine 6 et au mois 3.

L'analyse principale a été effectuée sur la population en intention de traiter (ITT) et l'analyse sur la population per protocole (PP) a été considérée comme une analyse secondaire après amendement du protocole en cours d'étude.

Il pouvait être conclu à la non-infériorité clinique de l'association latanoprost + nétarsudil par rapport à l'association bimatoprost + timolol uniquement si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) de la différence des PIO moyennes ([latanoprost + nétarsudil] – [bimatoprost + timolol]) était $\leq 1,5$ mmHg pour chacune des 9 mesures et $\leq 1,0$ mmHg pour la majorité donc au moins 5 des 9 mesures.

Les critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha étaient :

- PIO moyenne à toutes les visites post-traitement,
- PIO diurne moyenne à toutes les visites post-traitement,
- Evolution moyenne de la PIO ajustée en fonction de la journée entre l'inclusion et chaque visite post-traitement,
- Evolution moyenne de la PIO diurne ajustée entre l'inclusion et chaque visite post-traitement,
- Evolution moyenne en pourcentage de la PIO ajustée en fonction de la journée entre l'inclusion et chaque visite post-traitement,
- Evolution moyenne en pourcentage de la PIO diurne ajustée entre l'inclusion et chaque visite post-traitement,

- Proportion de patients atteignant des niveaux moyens, évolutions moyennes ou évolutions moyennes en pourcentage pré spécifiés de la PIO diurne à chaque visite post-traitement.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

A noter que chaque patient avait un œil désigné comme « œil étudié ». L'œil étudié était celui dont la PIO était la plus élevée à 08h00 lors de la troisième visite. Si les deux yeux avaient la même PIO, l'œil droit était désigné arbitrairement comme l'œil étudié.

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 430 patients a été randomisé dont 218 dans le groupe nétarsudil + latanoprost et 212 dans le groupe latanoprost + timolol.

Tous les patients de l'étude ont reçu au moins une dose de traitement.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les 2 groupes.

Environ 51,9 % des patients inclus étaient de sexe féminin et 65,1 % avaient 65 ans ou plus.

La majorité (54,9 %) des patients avaient un glaucome à angle ouvert. Dans l'œil à l'étude, la PIO moyenne à l'inclusion était de 20,5 mmHg dans les deux groupes. En moyenne, le délai depuis le diagnostic était de 332 semaines soit 6,4 ans. Tous les patients avaient reçu un traitement hypotensif antérieur : 29,1 % avaient été précédemment traités par une association, 49,1 % par une prostaglandine en monothérapie et 21,9 % par une autre monothérapie. Davantage de patients du groupe nétarsudil + latanoprost (171/218 patients soit 78,4 %) avaient reçu un traitement antérieur par prostaglandines en comparaison au groupe latanoprost + timolol (147/212 patients soit 69,3 %).

Après 6 mois de traitement, 15,8 % des patients ont quitté prématurément l'étude (25,2 % dans le groupe latanoprost + nétarsudil et 6,1 % dans le groupe bimatoprost + timolol), principalement en raison d'événement indésirables dans le groupe latanoprost + nétarsudil (18,3 %).

Des déviations majeures au protocole ont été rapportées chez 135 patients (31,4%) après 6 mois de traitement : 69 patients (31,7 %) dans le groupe nétarsudil + latanoprost et 66 patients (31,1 %) dans le groupe latanoprost + timolol.

Résultats sur le critère de jugement principal

Pour chacune des 9 mesures réalisées à 8 h, 10 h et 16 h, à la semaine 2, à la semaine 6 et au mois 3, la PIO moyenne a été comprise entre :

- 15,1 et 16,2 mmHg dans le groupe nétarsudil + latanoprost et
- 15,1 et 15,7 mmHg dans le groupe latanoprost + timolol.

L'analyse principale a démontré la non-infériorité de l'association nétarsudil + latanoprost par rapport à l'association latanoprost + timolol dans la population ITT (n = 430 patients) et utilisant la méthode MCMC (*Markov Chain Monte Carlo*) d'imputation des données manquantes : la borne supérieure de l'IC à 95 % de la différence des PIO moyennes ([latanoprost + nétarsudil] – [bimatoprost + timolol]) ayant été $\leq 1,5$ mmHg pour chacune des 9 mesures et $\leq 1,0$ mmHg pour la majorité des mesures (6 sur 9).

L'analyse secondaire dans la population en PP (n = 339 patients) et avec la même méthode d'imputation des données manquantes, n'a pas validé cette non-infériorité puisque le seuil de non-infériorité (différence des PIO moyennes $\leq 1,5$ mmHg) n'a été atteint que pour 8 des 9 mesures. La borne supérieure de l'IC_{95%} de la différence des PIO moyennes lors des mesures réalisées à 8 heures la semaine 6 était de 1,55 et donc $> 1,5$ mmHg.

A noter que :

- L'analyse principale et le calcul du nombre de sujets nécessaire devaient initialement être réalisés dans la population PP (472 patients initialement à randomiser), mais suite à un amendement au protocole, la population ITT a été choisie comme population de l'analyse principale (environ 440 patients à randomiser).
- Une analyse intermédiaire a été réalisée lorsque l'ensemble des patients eurent terminé 3 mois de traitement sur les 6 prévus. Cette analyse a été considérée comme analyse principale, sans ajustement du risque alpha.

3.2.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études MERCURY 1, 2 et 3.

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance de l'association nétarsudil + latanoprost reposent en grande partie sur :

- une étude clinique de phase IIb (n = 298 patients inclus) ayant évalué 2 dosages de l'association (latanoprost 0,005 % + nétarsudil 0,01 % et latanoprost 0,005 % + nétarsudil 0,02 % versus les composants individuels (latanoprost 0,005 % et nétarsudil 0,02 %) sur 28 jours de traitement ;
- les 2 études cliniques de phase III, MERCURY 1 et 2, versus les composants individuels (latanoprost 0,005 % et nétarsudil 0,02 %) ;
- l'étude clinique de phase 3, MERCURY 3, versus l'association bimatoprost / timolol.

Selon l'EPAR, dans l'ensemble, le profil de sécurité de l'association nétarsudil + latanoprost était uniforme au sein des études versus les composants individuels (étude de phase IIb, MERCURY 1 et MERCURY 2) :

- En général, les événements indésirables (EI) liés au traitement étaient les mêmes dans les groupes latanoprost + nétarsudil et nétarsudil, et à des fréquences plus élevées par rapport aux groupes latanoprost seul. La majorité des EI étaient des EI oculaires, de gravité légère à modérée. L'incidence des EI non oculaires était faible dans tous les groupes comparés.
- Les trois EI oculaires suivants ont été systématiquement signalés dans les groupes nétarsudil + latanoprost : hyperémie conjonctivale, verticilliose cornéenne (dépôts) et hémorragie conjonctivale.
- Dans les études MERCURY 1 et 2, les EI oculaires les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 5 %) dans les groupes latanoprost + nétarsudil + étaient : hyperémie conjonctivale (58,7 %), douleur au site d'instillation (20,1 %), verticilliose cornéenne (15,4 %), hémorragie conjonctivale (10,8 %), prurit oculaire (7,7 %), baisse de l'acuité visuelle (5,2 %), augmentation du larmoiement (5,2 %) et inconfort au site d'instillation (5,2 %).
- Les EI oculaires ont été nettement moins nombreux dans les groupes latanoprost, où l'EI le plus fréquemment rapporté était l'hyperémie conjonctivale (22,1 %).
- Dans l'étude de phase II, l'incidence de la douleur au point d'instillation était plus élevée dans le groupe latanoprost 0,005 % + nétarsudil 0,02 % (11,0 % vs 2,7 % et 5,1 % pour le latanoprost et le nétarsudil en monothérapie). Des résultats similaires concernant la douleur au site d'instillation ont été observés dans l'étude MERCURY 2 (17,2 % vs 6,0 % et 9,0 % pour le latanoprost et le nétarsudil), mais pas dans MERCURY 1 (23,1 % vs 7,6 % et 24,7 % pour le latanoprost et le nétarsudil). De même, un érythème au point d'instillation a été signalé dans les groupes latanoprost + nétarsudil à des fréquences presque deux fois plus élevées que dans le groupe traité par un seul composant.

- 13,7 % des patients ont arrêté le traitement par latanoprost + nétarsudil en raison d'un EI (5,0 % en raison d'une hyperémie conjonctivale et < 1,5 % pour un autre EI).

Dans l'étude MERCURY 3 :

- Dans le groupe latanoprost + nétarsudil, une proportion plus élevée de patients ont rapporté au moins un EI comparativement au groupe bimatoprost + timolol (respectivement 70,2 % vs 51,9 %), avec notamment des EI oculaires (60,1 % vs 30,2 %) dont 55,0 % dans le groupe latanoprost + nétarsudil et 25,0 % dans le groupe bimatoprost + timolol ont été considérés comme liés au traitement.
- Dans le groupe bimatoprost + timolol, les EI oculaires étaient d'intensité légère chez 30,7 % des patients, d'intensité modérée chez 16,5 % des patients et d'intensité sévère chez 4,7 % des patients. Les EI oculaires les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq$ 5 %) ont été : hyperhémie conjonctivale (33,0 % vs 10,8 %), cornée verticillée (11,0 % vs 0), hémorragie conjonctivale (8,3 % vs 2,4 %), prurit oculaire (7,8 % vs 1,9 %), kératite ponctuée (5,5 % vs 2,4 %) et conjonctivite allergique (5,5 % vs 0,5 %).
- Un seul décès a été rapporté (dans le groupe bimatoprost + timolol), causé par un accident de la circulation.
- 20,2 % des patients ont arrêté le traitement par latanoprost + nétarsudil en raison d'un EI (6,4 % en raison d'une hyperémie conjonctivale, 4,1 % d'une conjonctivite allergique, 2,2 % d'une cornée verticillée, 1,8 % d'une allergie oculaire et < 1,5 % pour un autre EI).

Selon le RCP, reposant sur les données de l'étude de phase II et des études MERCURY 1 et 2, l'effet indésirable oculaire le plus fréquent est l'hyperhémie conjonctivale, qui a été signalée chez 52 % des patients. D'autres effets indésirables oculaires sont rapportés : une douleur au site d'instillation (18 %), une cornée verticillée (13 %), un prurit oculaire (6 %), un érythème au site d'instillation (6 %), une augmentation du larmoiement (5 %), une gêne au site d'instillation (5 %) et une hémorragie conjonctivale (4 %).

Voir le paragraphe 4.4 du RCP pour les mises en garde spéciales et précautions d'emploi relatives :

- aux médicaments contenant du latanoprost :
 - Pigmentation de l'iris
 - Kératite herpétique
 - Risque d'œdème maculaire et d'iritis/uvéite
 - Exacerbation de l'asthme
 - Modification de la coloration de la peau périorbitaire
 - Modifications des cils
- aux médicaments contenant du chlorure de benzalkonium : irritation oculaire, symptômes de sécheresse oculaire, pouvant affecter le film lacrymal, la surface de la cornée et modifier la couleur des lentilles de contact souples.

Le résumé des risques du PGR de ROCLANDA (latanoprost, nétarsudil) (version 2.0, 10/12/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Irritation oculaire, symptômes de sécheresse oculaire, érosions du film lacrymal et de la surface de la cornée en lien avec l'utilisation de gouttes ophtalmiques contenant des conservateurs
Informations manquantes	– Utilisation pendant la grossesse ou chez la femme allaitante – Sécurité à long terme du nétarsudil (au-delà de 12 mois) – Utilisation chez les patients présentant une atteinte de l'épithélium cornéen

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

ROCLANDA (latanoprost, nétarsudil) n'est pas susceptible d'améliorer la commodité d'emploi et le parcours de soin en l'absence d'élément permettant d'évaluer son impact sur ces critères. Sa formulation comporte un conservateur (chlorure de benzalkonium 200 µg/ml) pouvant être responsable d'une toxicité de la surface oculaire lors d'une utilisation prolongée.

3.6 Programme d'études

Néant.

4. Discussion

ROCLANDA (latanoprost, nétarsudil) a démontré :

- sa supériorité par rapport aux composants individuels (latanoprost et nétarsudil) dans deux études randomisées, en double aveugle, multicentriques (MERCURY 1 et 2) réalisées chez 718 adultes dans MERCURY 1 et 750 dans MERCURY 2 atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire aux deux yeux sur le critère de jugement principal qui était la PIO moyenne (estimée selon la méthode des moindres carrés), déterminée pour chacune des 9 mesures réalisées à 8 h, 10 h et 16 h, à la semaine 2, la semaine 6 et le mois 3 : la supériorité de l'association nétarsudil + latanoprost par rapport à ses deux composants individuels dans la population ITT à tous les temps de mesure entre la semaine 2 et le mois 3 ($p < 0,0001$ dans les 2 études).
- sa non-infériorité (dans la population ITT) évaluée par rapport l'association bimatoprost 0,03 % + timolol 0,5 % dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique (MERCURY 3) réalisée chez 430 adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire aux deux yeux et insuffisamment contrôlés sous traitement et/ou nécessitant un traitement par une association sur le même critère de jugement principal que celui des études MERCURY 1 et 2 uniquement dans la population ITT ($n = 430$ patients), avec un intervalle de confiance respectant la marge de non infériorité de 1,5 mmHg pour l'ensemble des 9 mesures et respectant la marge de non infériorité de 1,0 mmHg pour 6 sur 9 mesures. Cette non-infériorité n'a pas été démontrée dans la population per protocole (PP) ($n = 339$ patients), avec seulement 8 des 9 mesures dont l'intervalle de confiance respecte la marge de non-infériorité de 1,5 mmHg.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Seule l'étude MERCURY 3 a été réalisée en Europe (dont 3 centres français inclus). Les études MERCURY 1 et 2 ont été réalisées uniquement aux Etats-Unis et au Canada.
- Dans les études MERCURY 1 et 2, même si globalement les résultats des critères de jugement secondaires et des analyses secondaires (analyses > 3 mois) sont cohérents avec l'analyse principale, l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha limite l'interprétation et la portée de ces résultats considérés comme exploratoires.
- Dans l'étude MERCURY 3, la non-infériorité en termes de PIO n'a pas été démontrée de façon robuste dans la mesure où :

- l'analyse principale a été réalisée dans la population ITT contrairement à ce qui est préconisé pour une étude de non-infériorité (en PP) ;
 - cette non infériorité n'a pas été confirmée dans la population PP et dans les analyses de sensibilité de la population ITT utilisant d'autres méthodes d'imputation des données manquantes ;
 - l'analyse principale devait initialement être réalisée sur la population PP (avec 472 patients à randomiser) mais a été modifiée pour être réalisée sur celle en ITT ; cet amendement au protocole étant intervenu plus de 2 ans après le début de l'inclusion des premiers patients ;
 - un nombre important de patients a arrêté l'étude prématurément (15,8 % dont 25,2% dans le groupe ROCLANDA et 6,1 % dans le groupe GANFORT), principalement en raison d'événements indésirables dans le groupe ROCLANDA (18,3 %) ;
- Dans l'étude MERCURY 3, l'utilisation d'un collyre sans conservateur comme comparateur aurait été plus pertinente compte tenu des recommandations actuelles sur le développement de collyres sans conservateur.

Concernant le profil de tolérance de l'association latanoprost + nétarsudil, les EI sont majoritairement des EI oculaires, de gravité légère à modérée, dont les plus fréquents (dans les études MERCURY 1 et 2) sont : hyperémie conjonctivale (58,7 %), douleur au site d'instillation (20,1 %), verticilliose cornéenne (15,4 %), hémorragie conjonctivale (10,8 %), prurit oculaire (7,7 %), baisse de l'acuité visuelle (5,2 %), augmentation du larmoiement (5,2 %) et inconfort au site d'instillation (5,2 %).

Dans les études versus les composants individuels (latanoprost et nétarsudil), les patients traités par l'association latanoprost + nétarsudil et nétarsudil seul ont eu beaucoup plus d'EI par rapport à ceux traités par latanoprost seul. De même dans l'étude MERCURY 3, il a été signalé un nombre plus important d'EI totaux, oculaires et ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe traité par l'association latanoprost + nétarsudil que dans le groupe traité par l'association bimatoprost + timolol.

A noter que l'efficacité et la tolérance de l'association latanoprost + nétarsudil n'ont pas été étudiées au-delà de 12 mois.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de ROCLANDA (latanoprost, nétarsudil), sur la morbidité par rapport aux alternatives disponibles. Aucun impact sur la qualité de vie n'a été démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement

Il s'agit d'un traitement de seconde intention chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire à réserver en cas de réponse insuffisante aux prostaglandines ou au nétarsudil en monothérapie et lorsqu'un traitement par bithérapie est envisagé.

En raison de la faible robustesse de la démonstration de la non-infériorité et de la dégradation de la tolérance par rapport à GANFORT (bimatoprost, timolol), la Commission recommande de privilégier les associations contenant un bêta-bloquant et d'utiliser ROCLANDA (latanoprost, nétarsudil) en cas de contre-indication aux bêta-bloquants.

Sa formulation contenant un conservateur, son utilisation n'est pas à privilégier par rapport aux collyres sans conservateur, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents (CCP)

Compte tenu de la prise en charge actuelle (cf. paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (cf. paragraphe 5.1), les CCP de ROCLANDA (latanoprost, nétarsudil) sont les antiglaucmateux utilisés en seconde intention en bithérapie en association libre (cf. Tableau 1) ou en association fixe (cf. Tableau 2).

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le glaucome à angle ouvert et l'hypertension oculaire sont des affections sévères pouvant entraîner la cécité.
- ➔ ROCLANDA 50 µg/mL + 200 µg/mL (latanoprost, nétarsudil), collyre en solution entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de ces maladies.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible compte tenu de la faible robustesse de la démonstration de la non-infériorité et de la moins bonne tolérance par rapport à l'association bimatoprost + timolol (GANFORT).
- ➔ Il s'agit d'un traitement de seconde intention chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire à réserver en cas de réponse insuffisante aux prostaglandines ou au nétarsudil et lorsqu'un traitement par bithérapie est envisagée.

En raison de la faible robustesse de la démonstration de la non-infériorité et de la dégradation de la tolérance par rapport à GANFORT (bimatoprost, timolol), la commission recommande de privilégier les associations contenant un bêta-bloquant et d'utiliser ROCLANDA (latanoprost, nétarsudil) en cas de contre-indication aux bêta-bloquants.

Sa formulation contenant un conservateur, son utilisation n'est pas à privilégier par rapport aux collyres sans conservateur, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dont les complications peuvent conduire à la cécité et de sa forte prévalence chez les patients après 40 ans,
- du besoin médical couvert par de nombreuses spécialités en monothérapie et en bithérapie disponibles sous forme d'associations fixes mais de la contre-indication des bêta-bloquants chez certains patients (notamment en cas d'asthme, de BPCO et de maladies cardiovasculaires) et de l'absence d'associations fixes remboursée associant un analogue de prostaglandine à un inhibiteur de Rho-kinase sans bêta-bloquants,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de :
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbidité, voire d'un impact négatif en termes de tolérance sur la base des données disponibles versus GANFORT,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,

ROCLANDA 50 µg/mL + 200 µg/mL (latanoprost, nétarsudil), collyre en solution n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROCLANDA 50 µg/mL + 200 µg/mL (latanoprost, nétarsudil), collyre en solution est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ROCLANDA 50 µg/mL + 200 µg/mL (latanoprost, nétarsudil), collyre en solution, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association fixe latanoprost 0,005 % + nétarsudil 0,2 % par rapport aux composants individuels (latanoprost et nétarsudil) dans deux études randomisées, en double aveugle, multicentriques (MERCURY 1 et 2) réalisées chez les adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire aux deux yeux, sur le critère de jugement principal qui était la PIO moyenne, déterminée pour chacune des 9 mesures réalisées à 8 h, 10 h et 16 h, la semaine 2, la semaine 6 et le mois 3 ;
- des données à 12 mois dans l'étude MERCURY 1 qui montrent le maintien de la réduction de la PIO à plus long terme ;
- de la démonstration de sa non-infériorité (uniquement dans la population ITT, n = 430) par rapport l'association bimatoprost 0,03 % + timolol 0,5 % (GANFORT) dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique (MERCURY 3) réalisée chez des adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire aux deux yeux et insuffisamment contrôlés sous traitement et/ou nécessitant un traitement par une association ayant montré sur le même critère de jugement principal que celui des études MERCURY 1 et 2 : une non-infériorité démontrée avec un intervalle de confiance respectant la marge de non infériorité de 1,5 mmHg pour l'ensemble des 9 mesures et respectant la marge de non infériorité de 1,0 mmHg pour 6 sur 9 mesures ;
- du besoin médical couvert par de nombreuses spécialités en monothérapie et en bithérapie disponibles sous forme d'associations fixes mais de la contre-indication des bêta-bloquants chez certains patients (notamment en cas d'asthme, de BPCO et de maladies cardiovasculaires) et de l'absence d'associations fixes remboursée associant un analogue de prostaglandine à un inhibiteur de Rho-kinase sans bêta-bloquants ;

mais considérant :

- la faiblesse de la démonstration de la non-infériorité de ROCLANDA par rapport à GANFORT dans la mesure où :
 - la non-infériorité n'a pas été confirmée dans la population per protocole (PP) (n = 339 patients), avec seulement 8 des 9 mesures dont l'intervalle de confiance respecte la marge de non-infériorité de 1,5 mmHg ;

- la démonstration de la non-infériorité était sensible au choix de la méthode d'imputation des données manquantes (non quantifiées) ;
- un amendement en cours d'étude a modifié la population d'analyse (de population PP à ITT) dont la justification apparaît inadéquate ;
- un nombre important de patients a arrêté l'étude prématurément (15,8 % dont 25,2 % dans le groupe ROCLANDA et 6,1 % dans le groupe GANFORT), principalement en raison d'événements indésirables dans le groupe ROCLANDA (18,3 %) ;
- sa moins bonne tolérance par rapport à l'association bimatoprost 0,03 % + timolol 0,5 % (70,2 % vs 51,9 % pour l'ensemble des événements indésirables et 60,1 % vs 30,2 % pour les événements indésirables oculaires) ;
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance au-delà de 12 mois ;

la Commission considère que ROCLANDA 50 µg/mL + 200 µg/mL (latanoprost, nétarsudil), collyre en solution n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à GANFORT (bimatoprost, timolol).

5.5 Population cible

Compte tenu de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (cf. paragraphe 5.1), la population cible est définie par les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire à réserver en cas de réponse insuffisante aux prostaglandines ou au nétarsudil, lorsqu'un traitement par bithérapie est envisagé et chez les patients ayant une contre-indication aux bêta-bloquants.

Selon le rapport de la HAS de 2006⁴, on estime à 2 %, le pourcentage des Français âgés de plus de 40 ans traités pour glaucome (soit environ 680 000 personnes⁵), et environ 400 000 le nombre de patients atteints de glaucome méconnu du fait de l'absence de signe fonctionnel évocateur avant un stade très tardif. Entre 65 et 90 % des glaucomes seraient des glaucomes primaires à angle ouvert. La fréquence observée des hypertonies intra-oculaires serait de 3 à 4 % chez les sujets âgés de plus de 40 ans et de 1 à 3 % avant 40 ans en France. Par conséquent, on peut estimer la population des patients relevant d'un traitement pour glaucome à environ 1 million de personnes.

Une revue systématique incluant une méta-analyse de 2014 a conclu à une prévalence au niveau mondial de 3,05 % de glaucomes à angle ouvert parmi les 40-80 ans et de 0,50 % de glaucomes par fermeture de l'angle. Les prévalences européennes sont plus faibles : 2,51 % et 0,42 %². Ces études conduisent à estimer à environ 1,6 millions le nombre de personnes atteintes de glaucome primitif à angle ouvert en France.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer précisément le nombre de patients relevant de ROCLANDA (latanoprost, nétarsudil).

A noter qu'en 2019, d'après les données de l'Assurance Maladie, le nombre mensuel de boîtes d'un flacon remboursées pour un médicament contenant du timolol en association (code ATC S01ED51), représentant la quasi-totalité des spécialités comportant une bithérapie, était en moyenne de 625 000⁶. Considérant que la durée d'un flacon est d'un mois, environ 625 000 patients seraient traités par une

⁴ HAS. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Rapport d'orientation. Novembre 2006.

⁵ Données INSEE, population totale par sexe et âge au 1er janvier 2019, France métropolitaine.

⁶ Données issues de l'Assurance Maladie. Medic'AM. Janvier à juin 2019.

association fixe contenant du timolol, ce chiffre permettant d'estimer le nombre de patients étant traité en seconde intention par bithérapie.

On ne dispose pas de données permettant d'estimer parmi ces patients ceux qui ont une contre-indication au timolol et ne pouvant recevoir une bithérapie comportant du timolol.

Par conséquent, la population cible est estimée au maximum à 625 000 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Cependant, la Commission recommande la mise à disposition d'une formulation sans conservateur, conformément aux recommandations actuelles.