

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

latanoprost

CATIOLANZE 50 µg/mL,

collyre en émulsion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 9 octobre 2024

- Hypertension oculaire et glaucome à angle ouvert
- Adulte, adolescent et enfant à partir de 4 ans
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans la réduction de la pression intraoculaire élevée (PIO) : – chez l'adulte atteint de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, – chez l'enfant à partir de 4 ans et l'adolescent ayant une PIO élevée et souffrant de glaucome.	
Place dans la stratégie thérapeutique	CATIOLANZE, collyre à base de latanoprost, est un traitement de 1 ^{re} ou 2 ^e intention dans la réduction de la PIO élevée : – chez l'adulte atteint de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, – chez l'enfant à partir de 4 ans et l'adolescent ayant une PIO élevée et souffrant de glaucome. Etant sans conservateur, son utilisation est à privilégier par rapport au même médicament avec conservateur plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport à XALATAN (latanoprost). Compte-tenu : – d'une démonstration de la non-infériorité de CATIOLANZE (latanoprost sans conservateur) par rapport à XALATAN (latanoprost avec conservateur) sur la réduction de la pression intraoculaire (PIO) matin et soir, après 12 semaines de traitement, – d'une démonstration de la supériorité de CATIOLANZE par rapport à XALATAN sur la réduction du score de coloration cornéenne à la fluorescéine (CFS) chez les patients ayant un score CFS ≥ 1 à l'inclusion, après 12 semaines de traitement,

mais :

- de l'absence d'une démonstration de la supériorité de CATIOLANZE par rapport à XALATAN à 12 semaines sur :
 - la réduction de la PIO matin et soir, compte-tenu de la différence non significative entre les deux groupes sur la mesure du soir,
 - sur la variation du score des symptômes de maladies de la surface oculaire (MSO), chez les patients avec un score moyen > 0 à l'inclusion,
- du profil de tolérance à court terme (12 semaines) de CATIOLANZE similaire à celui de XALATAN et marqué notamment par des événements indésirables oculaires tels qu'une hyperhémie oculaire et conjonctivale, une irritation oculaire, une kératite ponctuée, une douleur oculaire, une photophobie ou une conjonctivite, et des effets indésirables liés à la classe des analogues de prostaglandines (hyperpigmentation de l'iris, croissance des cils),
- de l'absence de données de tolérance comparatives à long terme versus XALATAN permettant de démontrer un avantage de la formulation sans conservateur,

la Commission considère que CATIOLANZE 50 µg/mL (latanoprost), collyre en émulsion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport à XALATAN (latanoprost), collyre en solution.

Population cible	La population cible peut être estimée à environ 1 million de patients adultes. Elle serait d'au maximum 500 patients pédiatriques par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude 0130A01SA	8
3.3 Profil de tolérance	12
3.3.1 Données issues de l'étude de phase III (0130A01SA)	12
3.3.2 Données issues du résumé des caractéristiques du produit (RCP)	13
3.3.3 Données issues du plan de gestion des risques (PGR)	13
3.4 Modification du parcours de soins	13
3.5 Programme d'études	13
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3 Service Médical Rendu	15
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.5 Population cible	17
5.6 Autres recommandations de la Commission	17

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 – Octobre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précision	Il s'agit d'un hybride de la spécialité de référence XALATAN (latanoprost) 50 µg/mL, collyre en solution. Il diffère de sa spécialité de référence par sa formulation : – CATIOLANZE (latanoprost) est formulé sans conservateur, alors que XALATAN est formulé avec conservateur, – CATIOLANZE (latanoprost) est un collyre en émulsion huile-dans-eau cationique alors que XALATAN (latanoprost) est collyre en solution.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : Population adulte « Catiolanze est indiqué dans la réduction de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. » Population pédiatrique « Catiolanze est indiqué dans la réduction de la PIO élevée chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents ayant une PIO élevée et souffrant de glaucome pédiatrique. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	latanoprost (S01EE01) CATIOLANZE 50 µg/mL, collyre en émulsion – 30 récipients unidoses de 0,3 mL polyéthylène basse densité (PEBD) en sachets de (6 x 5 récipients unidoses) aluminium polyéthylène (CIP : 34009 302 941 8 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	SANTEN
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 11/12/2023
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	« CATIOLANZE peut être utilisé chez les patients pédiatriques dès l'âge de 4 ans à la même posologie que chez les adultes. La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s) une fois par jour. L'effet optimal est obtenu quand CATIOLANZE est administré le soir. La posologie de CATIOLANZE ne doit pas dépasser 1 instillation par jour. En effet, il a été montré qu'une fréquence d'administration supérieure diminue l'effet hypotenseur sur la PIO. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un analogue de prostaglandine.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	CATIOLANZE (latanoprost) est en cours d'évaluation en Allemagne, Espagne, Italie, Pays-Bas, Belgique et Royaume-Unis. CATIOLANZE (latanoprost) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 9 octobre 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est une neuropathie optique 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 conservée¹.

L'hypertonie 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.

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

Le glaucome est une maladie chronique aboutissant à un handicap visuel en l'absence de traitement et pouvant entraîner la cécité par destruction des cellules ganglionnaires rétiniennes et des fibres optiques, généralement secondaire à une hypertonie oculaire.

L'hypertonie oculaire est le principal facteur de risque connu de l'apparition et de la progression d'un glaucome. Dans une minorité de cas, le glaucome se développe alors que cette pression est normale. Le glaucome est souvent diagnostiqué tardivement, car il évolue longtemps sans perte d'acuité visuelle et sans symptômes apparents².

Épidémiologie

La fréquence observée des hypertensions intraoculaires serait de 3 à 4 % chez les sujets âgés de plus de 40 ans et de 1 à 3 % avant 40 ans en France³.

Le pourcentage de français âgés de plus de 40 ans traités pour glaucome est estimé à 2 %. Entre 65 et 90 % des glaucomes seraient des glaucomes primitifs à angle ouvert³.

¹ HAS. Recommandations. Diagnostic et prise en charge de l'hypertonie oculaire et du glaucome primitif à angle ouvert. Version du 27 janvier 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco350_recommandations_glaucome_2_03_2022_2022-03-02_15-32-6_448.pdf [consulté le 24/09/2024]

² Assurance Maladie. Comprendre le glaucome. Version du 17 mai 2022.

³ HAS. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Rapport d'orientation. Novembre 2006.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif du traitement est de diminuer la pression intraoculaire (PIO) afin de préserver la fonction visuelle et la qualité de vie des patients.

Il n'existe actuellement pas de consensus sur la valeur de pression intraoculaire au-delà de laquelle un traitement doit être instauré. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfices/risques du traitement de l'hypertonie intraoculaire. Le risque de glaucome augmente significativement avec l'augmentation de la pression intraoculaire¹.

En première intention, il est recommandé d'utiliser une monothérapie par analogues de prostaglandines ou bêta-bloquants comme traitement de première intention pour le glaucome à angle ouvert¹. La trabéculoplastie au laser sélectif peut également être envisagée en première intention dans certains cas (tels qu'une intolérance prévisible, un risque de mauvaise adhésion, une grossesse, une réticence du patient aux collyres...), en particulier chez les patients de plus de 60 ans. Une bithérapie, notamment une association fixe, est uniquement envisagée en cas de PIO très élevée ou de maladie sévère.

Dans la stratégie de choix d'un traitement médical en première intention, il est recommandé d'évaluer la surface oculaire et si besoin de traiter les pathologies de surface. Il est recommandé, dans la mesure du possible, 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 opéré¹.

Si la réponse au premier traitement n'est pas optimale, la HAS recommande soit l'utilisation d'une nouvelle monothérapie (en cas de traitement inefficace, avec une mauvaise tolérance et/ou un profil de risque faible), soit une bithérapie ou un traitement laser par trabéculoplastie (en cas d'efficacité partielle et de profil de risque élevé)¹.

Des traitements chirurgicaux peuvent être envisagés en cas d'échecs des traitements médicamenteux ou par laser.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de CATIOLANZE (latanoprost) sont nombreux et comprennent des spécialités princeps et génériques. Il s'agit des traitements utilisés pour la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, en première intention (bêta-bloquants et autres analogues de prostaglandine) ou en 2^{ème} intention après échec d'un bêta-bloquant.

➔ Les médicaments de première intention

– Chez l'adulte

- **La spécialité de référence : XALATAN** (latanoprost) - analogue de prostaglandine avec conservateur – PFIZER
- **Les analogues de prostaglandines :**
 - Avec conservateur :
 - **BIMATOPROST TEVA SANTE** (bimatoprost) – Teva
 - **LUMIGAN** (bimatoprost) – Allergan - et génériques
 - **TRAVATAN** (travoprost) – Novartis Pharma - et génériques
 - Sans conservateur :
 - **AMIRIOX** (bimatoprost) – Sifi
 - **BIMATOPROST IDIFARMA** (bimatoprost) – Centre Spécialités Pharmaceutiques

- **MONOPROST** (latanoprost) – Théa Pharma
- **XIOP** (latanoprost) – Horus Pharma
- **SINETRAV** (travoprost) – Horus Pharma
- **VIZILATAN** (latanoprost) – Laboratoire Chauvin
- **VIZITRAV** (travoprost) – Laboratoire Chauvin
- **LATAZED** (latanoprost) – Horus Pharma
- **LIFOG** (latanoprost) - TRB CHEMEDICA SAS

– Les bêta-bloquants :

- Avec conservateur :
 - **BETOPTIC** (bétaxolol) – Alcon
 - **CARTEOL** (cartéolol) – Laboratoire Chauvin
 - **TIMOPTOL et TIMOPTOL LP** (timolol) – Santen - et génériques
- Sans conservateur :
 - **BETAGAN** (lévobunolol) – Allergan
 - **TIMABAK et OPHTIM** (timolol) – Théa Pharma
 - **GELTIM LP** (timolol) – Théa Pharma
 - **GENOPTOL** (timolol) – SIFI

– Chez l'enfant

- **La spécialité de référence : XALATAN** (latanoprost) - analogue de prostaglandine avec conservateur – PFIZER

– Les analogues de prostaglandines :

- Avec conservateur :
 - **TRAVATAN** (travoprost) – Novartis Pharma - et génériques
- Sans conservateur :
 - **XIOP** (latanoprost) – Horus Pharma
 - **SINETRAV** (travoprost) – Horus Pharma
 - **VIZILATAN** (latanoprost) – Laboratoire Chauvin
 - **VIZITRAV** (travoprost) – Laboratoire Chauvin
 - **LATAZED** (latanoprost) – Horus Pharma
 - **LIFOG** (latanoprost) - TRB CHEMEDICA SAS

➔ Les médicaments de deuxième intention

Chez l'adulte, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les alpha-adrénergiques et les autres analogues de prostaglandines peuvent être utilisés en deuxième intention. Ils sont donc considérés comme des CCP.

Chez l'enfant, les autres analogues de prostaglandine ayant l'indication pédiatrique peuvent également être utilisés en deuxième intention. Ils sont donc considérés comme des CCP.

→ Traitements non-médicamenteux

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

La chirurgie peut être envisagée dans certains cas, quand le traitement médical ou par laser ne permet plus de contrôler la PIO ou la progression du glaucome.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement couvert par de nombreuses alternatives. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de collyres efficaces, bien tolérés et sans conservateur.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de CATIOLANZE (latanoprost) repose sur 2 études cliniques :

- **une étude de phase III** (0130A01SA, NCT04133311), de non-infériorité versus la spécialité de référence XALATAN (latanoprost), randomisée, en simple-aveugle (à l'insu de l'investigateur), multicentrique, d'une durée de 3 mois avec une suivi ouvert de la tolérance de 12 mois supplémentaires, réalisée chez des adultes atteints d'un glaucome à angle ouvert (GAO) ou d'hypertonie intraoculaire (HIO), dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de CATIOLANZE (latanoprost) par rapport à XALATAN (latanoprost) en termes de réduction de la pression intra-oculaire (PIO).
- **une étude de phase II** (NVG10E118) versus travoprost qui ne sera pas détaillée dans cet avis car il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve, purement descriptive et réalisée chez un nombre faible de patients (preuve de concept).

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse en réseau non publiée dont l'objectif était de comparer le CATIOLANZE (latanoprost) à d'autres traitements utilisés dans le glaucome à angle ouvert ou l'hypertonie oculaire. Cependant, les résultats de cette comparaison indirecte sont considérés comme exploratoires et ne seront pas présentés, compte-tenu des limites de cette analyse (hétérogénéité des études sélectionnées concernant notamment : le moment défini pour la mesure de la PIO, le nombre de mesures de la PIO réalisées par jour, et le délai de suivi hétérogène entre les études pouvant impacter les résultats sur l'effet du traitement).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude 0130A01SA

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de non-infériorité, randomisée, en simple-aveugle (à l'insu de l'investigateur), multicentrique, d'une durée de 3 mois, réalisée chez des adultes atteints d'un glaucome à angle ouvert (GAO) ou d'hypertonie intraoculaire (HIO), dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de CATIOLANZE (latanoprost sans conservateur) par rapport à XALATAN (latanoprost avec conservateur) en termes de réduction de la pression intra-oculaire (PIO).

La durée de la phase randomisée, en simple-aveugle, de l'étude était de 3 mois (période 1) avec un suivi ouvert de la tolérance de 12 mois supplémentaires (période 2).

La randomisation a été stratifiée en fonction du score de coloration cornéenne à la fluorescéine (CFS ≤ 1 versus CFS ≥ 2).

L'étude a débuté le 10/04/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 15/03/2022 (période 1) et le 10/11/2022 (période 2).

Principaux critères d'inclusion

- Adultes avec un diagnostic de glaucome primitif à angle ouvert, glaucome pseudo-exfoliatif ou glaucome pigmentaire ou d'HIO.
- PIO contrôlée dans chaque œil < 18 mmHG avant la phase de « washout » et traités en monothérapie.
- PIO ≥ 22 mmHg dans au moins un œil après la phase de « washout »⁴, et PIO ≤ 32 mmHg dans les deux yeux après la phase de « washout »⁵.
- Possibilité d'arrêter leur traitement pendant une phase de « washout ». Les durées des phases de « washout » ont été :
 - Pour les analogues de la prostaglandine : 4 semaines,
 - Pour les bêta-bloquants topiques entre 3 semaines et 4 semaines,
 - Pour les inhibiteurs topiques de l'anhydrase carbonique entre 5 jours et 4 semaines,
 - Tous les autres médicaments entre 2 semaines et 4 semaines.

Traitements reçus

Période 1 :

Un total de 386 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe CATIOLANZE (n = 193) : latanoprost 50 $\mu\text{g/mL}$ en émulsion, une goutte administrée par instillation ophtalmique, une fois par jour à 21 h.
- Groupe XALATAN (n = 193) : latanoprost 50 $\mu\text{g/mL}$ en solution, une goutte administrée par instillation ophtalmique, une fois par jour à 21 h.

Les patients ont reçu ces traitements pendant 12 semaines.

Période 2 :

Les patients éligibles⁶ ont reçu, en ouvert, une goutte de CATIOLANZE administrée par instillation oculaire, une fois par jour à 21 h.

⁴ définie à l'inclusion [jour 1] par la mesure de la PIO à la fois à 9 heures ± 1 heure et à 16 heures ± 1 heure). Si la PIO était inférieure à 22 mmHg, la phase de « washout » était étendue de 2 à 3 jours et elle pouvait l'être jusqu'à deux fois. Si à la troisième mesure de la PIO, celle-ci était toujours < 22 mmHg, le patient ne pouvait pas être randomisé.

⁵ définie à l'inclusion [jour 1] par la mesure de la PIO à la fois à 9 heures ± 1 heure et à 16 heures ± 1 heure

⁶ Patients ayant terminé les 12 semaines de traitement pendant la période 1 et ayant accepté de participer à la période 2 de l'étude).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation entre la semaine 12 et l'inclusion de la pression intra-oculaire (PIO), le matin et le soir, dans l'œil étudié (période 1). L'analyse de non-infériorité a été réalisée sur la population ITT modifiée (ITTm)⁷.

La non-infériorité par rapport au traitement de référence était établie si la borne supérieure de l'IC_{97,5%} unilatéral était $\leq 1,5$ mmHg (seuil de non-infériorité) aux deux points temporels de mesure. En cas de démonstration de la non-infériorité, il pouvait être effectué une analyse supériorité pour laquelle la limite supérieure de l'IC_{97,5%} de la PIO devait ≤ 0 mmHg à la fois le matin et le soir.

Après la démonstration de la non-infériorité sur le critère de jugement principal, la supériorité a été testée pour les **2 critères de jugement secondaires hiérarchisés** :

1. La variation entre la semaine 12 et l'inclusion du score de coloration cornéenne à la fluorescéine (CFS⁸), dans l'œil étudié, chez les patients ayant un score CFS ≥ 1 à l'inclusion.
2. La variation entre la semaine 12 et l'inclusion du score des symptômes de maladies de la surface oculaire (MSO)⁹, dans l'œil étudié, chez les patients avec un score moyen > 0 à l'inclusion.

Il est à noter qu'un amendement au protocole (amendement 1) a été réalisé le 26 février 2021, notamment pour ajouter le critère de supériorité à la semaine 12 et ajouter la séquence hiérarchique pour contrôler le risque α .

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

Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Au total, 386 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir CATIOLANZE (n = 193) ou XALATAN (n = 193).

Parmi ces patients, 380 patients ont terminé la période 1 et 6 patients ont arrêté le traitement. Les raisons d'arrêt de traitement ont été : la survenue d'un événement indésirable (n = 2), retrait du consentement (n = 3) et décès (n = 1).

Parmi les patients randomisés, 384 ont été inclus dans la population ITTm. Des déviations au protocole ont concerné 32 patients (8,3 %) de la population ITTm lors de la période 1.

Au total, 137 patients (35,5 %) ont participé à la période 2 de l'étude [71 ayant reçu CATIOLANZE et 66 ayant reçu XALATAN lors de la période 1]. Parmi ces patients, 129 patients (33,4 %) ont terminé la période 2 de traitement et 8 patients (2,1 %) ont arrêté le traitement de l'étude. Les causes principales d'arrêt de traitement ont été : survenue d'un événement indésirable (n = 2) et le retrait du consentement (n = 4).

L'âge médian était de 64,0 ans (min-max : 18-88 ans).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes lors de la période 1 de l'étude. La majorité des patients (75,8 %) avait un glaucome à angle ouvert primaire et 21,1 % avait une hypertension intraoculaire. Le délai moyen entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude a été

⁷ Il s'agit de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant fourni au moins un résultat de PIO le matin et le soir après l'inclusion.

⁸ CFS (Corneal fluorescein staining) : score d'évaluation du nombre de lésions présentes sur la cornée. Ce score permet d'évaluer la sévérité des maladies de la surface oculaire.

⁹ Le score des symptômes de MSO est le score de 3 symptômes (sensation de sécheresse oculaire, vision trouble/faible, et brûlure/démangeaison/picotement) évalués sur une échelle de sévérité à 5 points (0 = aucun symptôme, 5 = symptôme très sévère). Une diminution du score des symptômes de MSO indique une amélioration.

de 6 ans. La majorité des patients a reçu un traitement antérieur par analogues de prostaglandines en monothérapie (72,8 %) et 9,4 % ont reçu un bêta-bloquant en monothérapie.

Résultats sur le critère de jugement principal

La non-infériorité de CATIOLANZE a été démontrée par rapport à XALATAN en termes de variation de la PIO, le matin et le soir, dans l'œil étudié, entre la semaine 12 et l'inclusion¹⁰ dans la population ITTm.

La variation de la moyenne des moindres carrés entre les groupes CATIOLANZE et XALATAN, entre la semaine 12 et l'inclusion, était de -0,6 (IC_{95%} = [-1,2 ; -0,1]) le matin et de -0,5 (IC_{95%} = [-1,0 ; 0,1]) le soir. La non-infériorité a également été démontrée dans la population per protocole (PP).

En revanche, la supériorité de CATIOLANZE par rapport à XALATAN ne peut pas être conclue en termes de variation de la PIO, le matin et le soir, dans l'œil étudié, entre la semaine 12 et l'inclusion¹¹ dans la mesure où la différence entre les deux groupes était significative uniquement le matin.

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

1. La variation entre la semaine 12 et l'inclusion du score CFS, dans l'œil étudié, chez les patients ayant un score CFS ≥ 1 à l'inclusion

Au total, 170 patients ayant un score CFS ≥ 1 à l'inclusion ont été inclus dans l'analyse de ce premier critère de jugement secondaire.

La supériorité de CATIOLANZE a été démontrée par rapport à XALATAN sur la réduction du score CFS à la semaine 12, chez les patients avec un score CFS ≥ 1 à l'inclusion (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : résultats du premier critère de jugement secondaire hiérarchisé - variation du score CFS entre la semaine 12 et l'inclusion (population ITTm)

	Paramètre statistique	CATIOLANZE	XALATAN
Changement du score CFS par rapport à l'inclusion	N	80	86
	Moyenne des moindres carrés (erreur-type)	-0,71 (0,069)	-0,41 (0,077)
	Différence (erreur type)	-0,30 (0,084)	
	IC95%	[-0,46 ; -0,13]	
	p	0,0006	

2. La variation entre la semaine 12 et l'inclusion du score des symptômes de MSO, dans l'œil étudié, chez les patients avec un score moyen > 0 à l'inclusion

Au total, 208 patients ayant un score MSO > 0 à l'inclusion ont été inclus dans l'analyse de ce deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé.

La différence entre les deux groupes n'a pas été statistiquement significative en termes de réduction du score des symptômes de MSO entre la semaine 12 et l'inclusion (p = 0,09).

¹⁰ La non-infériorité par rapport au traitement de référence était établie si la borne supérieure de l'IC_{97,5%} unilatéral était ≤ 1,5mmHg aux deux points temporels de mesure.

¹¹ La supériorité était démontrée si la limite supérieure de l'IC_{97,5%} était ≤ 0 mmHg à la fois le matin et le soir de la PIO.

Résultats d'efficacité à long terme – phase d'extension ouverte de 12 mois supplémentaires (période 2)

Tous les patients ont reçu CATIOLANZE pendant la période 2.

A titre indicatif :

- La variation moyenne de la PIO entre le mois 15 et l'inclusion a été de -8,15 mmHg (écart-type = 2,59).
- La variation moyenne du score CFS entre le mois 15 et l'inclusion a été de -0,77 (écart-type = 0,756).
- La variation moyenne du score MSO entre le mois 15 et l'inclusion a été de et -0,43 (écart-type = 0,412).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude 0130A01SA à l'aide de 2 questionnaires : questionnaire de satisfaction globale des patients et le score de qualité de vie du glaucome (*Glaucoma Quality of Life-15*)¹². Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude de phase III (0130A01SA)

Période 1

Au total, 386 patients ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ont été inclus dans la population de tolérance.

Durant la période 1, 18,1 % des patients du groupe CATIOLANZE (latanoprost) et 21,8 % des patients du groupe XALATAN (latanoprost) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Des événements indésirables oculaires ont été rapportés chez 10,4 % des patients du groupe CATIOLANZE versus 13,5 % du groupe XALATAN. Les plus fréquemment rapportés ont été : hyperémie oculaire (1,6 % vs 2,6 %), hyperémie conjonctivale (1,0 % vs 1,6 %) et sécheresse oculaire (1,0 % vs 0,5 %).

Des EI non oculaires ont été rapportés chez 10,4 % des patients du groupe CATIOLANZE versus 10,9 % du groupe XALATAN. Les plus fréquemment rapportés ont été de type infections (3,1 % vs 4,1 %) ou troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif (2,1 % dans chaque groupe).

Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 3 patients (n = 1 vs n = 2). Tous les EIG rapportés étaient des EI non-oculaires (insuffisance cardiaque aiguë dans le groupe CATIOLANZE, thrombose pulmonaire et cancer de la vessie dans le groupe XALATAN). Ces EI ont été considérés comme non liés aux traitements de l'étude.

Trois patients ont arrêté leur traitement après la survenue d'un EI durant la période 1 (n = 2 vs n = 1). Un patient de chaque groupe a arrêté le traitement après la survenue d'un EI oculaire et un patient du groupe CATIOLANZE est décédé.

¹² Le questionnaire Glaucoma Quality of Life-15 a évalué l'impact du glaucome sur la qualité de vie. Il repose sur 15 questions portant sur 4 facteurs relatifs au handicap visuel : la vision centrale et de près, la vision périphérique, l'adaptation à l'obscurité et à l'éblouissement, ainsi qu'à la mobilité extérieure. Un score plus élevé indique une moins bonne qualité de vie et une plus grande difficulté à effectuer des activités liées à la vision

Période 2 (phase d'extension, ouverte, de 12 mois supplémentaires)

Parmi les patients ayant terminé la phase initiale de l'étude, 137 patients (35,5 %) ont participé à la période 2 et ont été inclus dans l'analyse de la tolérance à long terme (71 ayant reçu CATIOLANZE et 66 ayant reçu XALATAN lors de la période 1). Au cours de la période 2, tous les patients ont reçu CATIOLANZE.

Des EI oculaires ont été rapportés chez 20,4 % des patients. Les plus fréquemment rapportés ont été : pousse des cils (2,9 %), hyperémie oculaire (2,9 %) et sensation anormale dans l'œil (3,6 %).

Des EI non-oculaires ont été rapportés chez 14,6 % des patients. Les plus fréquemment rapportés ont été : infection par la COVID-19 (n = 4), rhinite (n = 2), ostéoarthrite (n = 2) et douleur dorsale (n = 2).

Au total, 2 patients ont arrêté leur traitement après la survenue d'EI oculaires durant la période 2.

3.3.2 Données issues du résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Selon le RCP, la majorité des effets indésirables se rapporte au système oculaire. Dans un essai clinique en ouvert étudiant sur 5 ans la tolérance du latanoprost, collyre en solution avec conservateur, 33 % des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne (voir rubrique 4.4). D'autres effets indésirables oculaires sont généralement passagers et surviennent à l'administration de la dose.

Les données de tolérance spécifiques à Catiolanze ont été obtenues auprès de 330 patients. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : hyperhémie oculaire (1,6 %) et hyperhémie conjonctivale (1,0 %). Il n'y a eu aucun effet indésirable grave pendant les études spécifiques à Catiolanze.

Les données de tolérance à long terme ont été obtenues à partir d'une étude de Phase III au cours de laquelle 118 patients ont reçu Catiolanze pendant au moins 360 jours. Le profil de tolérance à long terme ne différait pas de celui observé pendant les 3 premiers mois du traitement. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents rapportés pendant l'utilisation à long terme comprenaient : hyperhémie oculaire et conjonctivale (4,4 %), sensation anormale dans l'œil (2,2 %), et croissance des cils (2,2 %).

3.3.3 Données issues du plan de gestion des risques (PGR)

Aucun risque n'a été mentionné dans le PGR en vigueur (version 3.0 du 30 novembre 2022).

Aucun PSUR (*Periodic Safety Update Report*) n'est disponible.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

CATIOLANZE (latanoprost) ne fait pas l'objet d'autres études en cours ou à venir.

4. Discussion

La non-infériorité de CATIOLANZE (latanoprost sans conservateur) a été démontrée par rapport à XALATAN (latanoprost avec conservateur) dans une étude de phase III, randomisée, en simple-aveugle, réalisée chez 386 adultes sur la variation de la pression intraoculaire (PIO), le matin et le soir, entre la semaine 12 et l'inclusion (critère de jugement principal). La différence de la moyenne des moindres carrés de la variation de la PIO entre les groupes CATIOLANZE et XALATAN, entre la semaine 12 et l'inclusion, a été de -0,6 ($IC_{95\%} = [-1,2 ; -0,1]$) le matin et de -0,5 ($IC_{95\%} = [-1,0 ; 0,1]$) le soir avec une borne supérieure de l' $IC_{97,5\%}$ unilatérale inférieure au seuil prédéfini de non-infériorité (1,5 mmHg) aux deux points temporels de mesure.

En revanche, il ne pouvait être conclu à la supériorité de CATIOLANZE par rapport à XALATAN sur la variation de la PIO, le matin et le soir, entre la semaine 12 et l'inclusion¹³ dans la mesure où une différence significative entre les deux groupes n'a été mise en évidence que pour la mesure du matin.

Après la démonstration de la non-infériorité sur le critère de jugement principal, la supériorité a été testée pour les 2 critères de jugement secondaires hiérarchisés. La supériorité n'a été démontrée que pour le 1^{er} critère de jugement de la hiérarchie, soit la variation entre la semaine 12 et l'inclusion du score de coloration cornéenne à la fluorescéine (CFS) chez les patients ayant un score CFS ≥ 1 à l'inclusion : la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes CATIOLANZE et XALATAN a été de -0,3 ($IC_{95\%} = [-0,46 ; -0,13]$; $p < 0,0006$).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur la variation entre la semaine 12 et l'inclusion du score des symptômes MSO chez les patients avec un score moyen > 0 à l'inclusion ($p = 0,09$).

La qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire.

Les résultats d'efficacité à long terme (phase d'extension ouverte de 12 mois supplémentaires) suggèrent un maintien de l'efficacité de CATIOLANZE sur la variation de la PIO par rapport à l'inclusion.

On ne dispose pas de données chez l'enfant.

Le profil de tolérance était similaire entre les deux groupes, comportant principalement des événements indésirables oculaires tels qu'une hyperhémie oculaire et conjonctivale, une irritation oculaire, une kératite ponctuée, une douleur oculaire, une photophobie ou une conjonctivite ainsi que les effets indésirables habituellement observés avec les analogues de prostaglandines (hyperpigmentation de l'iris, croissance des cils). Les données de la phase d'extension ouverte de 12 mois n'ont pas apporté d'éléments supplémentaires sur le profil de tolérance de CATIOLANZE.

Il est à noter que le CATIOLANZE est formulé sans conservateur, contrairement à XALATAN qui contient du chlorure de benzalkonium pouvant provoquer une inflammation de la surface oculaire. Toutefois, on ne dispose pas de données de tolérance comparative à long terme versus XALATAN permettant de mettre en évidence un avantage de la formulation sans conservateur.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CATIOLANZE (latanoprost) sur la morbidité ou la qualité de vie.

¹³ La supériorité était démontrée si la limite supérieure de l' $IC_{97,5\%}$ était ≤ 0 mmHg à la fois le matin et le soir de la PIO.

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

CATIOLANZE, collyre à base de latanoprost, est un traitement de 1^{re} ou 2^e intention dans la réduction de la PIO élevée :

- chez l'adulte atteint de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire,
- chez l'enfant à partir de 4 ans et l'adolescent ayant une PIO élevée et souffrant de glaucome.

Etant sans conservateur, son utilisation est à privilégier par rapport au même médicament avec conservateur plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont ceux cités au paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le glaucome est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.
- ➔ CATIOLANZE 50 µg/ml, collyre en émulsion, entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'augmentation de la pression intraoculaire et préventif des complications de la maladie.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{re} et 2^e intention, au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), dans la réduction de la PIO élevée :
 - chez l'adulte atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire,
 - chez l'enfant à partir de 4 ans et l'adolescent ayant une PIO élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical actuellement couvert par de nombreuses alternatives,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de sa non-infériorité démontrée par rapport à la spécialité de référence XALATAN (latanoprost), en termes de réduction de la pression intraoculaire matin et soir après 12 semaines,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ou sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ou le parcours de soin ou de vie du patient,

CATIOLANZE (latanoprost) 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 CATIOLANZE 50 µg/mL (latanoprost), collyre en émulsion, est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de CATIOLANZE 50 µg/mL (latanoprost), collyre en émulsion, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications AMM et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- d'une démonstration de la non-infériorité de CATIOLANZE (latanoprost sans conservateur) par rapport à XALATAN (latanoprost avec conservateur) sur la réduction de la pression intraoculaire (PIO) matin et soir, après 12 semaines de traitement,
- d'une démonstration de la supériorité de CATIOLANZE par rapport à XALATAN sur la réduction du score de coloration cornéenne à la fluorescéine (CFS) chez les patients ayant un score CFS ≥ 1 à l'inclusion, après 12 semaines de traitement,

mais :

- de l'absence d'une démonstration de la supériorité de CATIOLANZE par rapport à XALATAN à 12 semaines sur :
 - la réduction de la PIO matin et soir, compte-tenu de la différence non significative entre les deux groupes sur la mesure du soir,
 - la variation du score des symptômes de maladies de la surface oculaire (MSO), chez les patients avec un score moyen > 0 à l'inclusion,
- du profil de tolérance à court terme (12 semaines) de CATIOLANZE similaire à celui de XALATAN et marqué notamment par des événements indésirables oculaires tels qu'une hyperhémie oculaire et conjonctivale, une irritation oculaire, une kératite ponctuée, une douleur oculaire, une photophobie ou une conjonctivite, et des effets indésirables liés à la classe des analogues de prostaglandines (hyperpigmentation de l'iris, croissance des cils),
- de l'absence de données de tolérance comparatives à long terme versus XALATAN permettant de démontrer un avantage de la formulation sans conservateur,

la Commission considère que CATIOLANZE 50 µg/mL (latanoprost), collyre en émulsion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à XALATAN (latanoprost), collyre en solution.

5.5 Population cible

L'introduction de CATIOLANZE 50 µg/ml (latanoprost), collyre en émulsion, dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission [cf. avis de la Commission de la Transparence du 20 octobre 2021 de la spécialité XIOP (latanoprost)¹⁴].

La population cible peut être estimée à environ 1 million de patients adultes. Elle serait d'un maximum 500 patients pédiatriques par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁴ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 20 octobre 2021 relatif à XIOP. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19468_XIOP_INS_PIS_AvisD%C3%A9f_CT19468.pdf [consulté le 13/09/2024]